老化與智能增進劑

謝 明 村

中國醫藥大學　　中國藥學研究所

1000
中華民國
中央銀行
AA0000000AA
AA0000000AA
樣
張
壹仟圓
1000

1000
樣
張
壹仟圓

玉山薊
(川上氏薊)

Cirsium kawakamii Hayata

大薊

【學名】 *Cirsium japonicum* DC.

【科名】菊科 (Asteraceae)

【別名】虎薊、雞腳刺、雞角刺。

【型態】多年生草本。莖直立，有細縱紋，基部具白色絲狀毛。基生葉有柄，葉片倒披針形或倒卵狀橢圓形，羽狀深裂，裂片 5～6 對，長橢圓狀披針形或卵形，邊緣齒狀，**齒端有尖刺**，上面綠色，疏生絲狀毛，下面灰綠色，脈上有毛；**基部抱莖，羽狀深裂，邊緣有刺。夏季開花，紫紅色。**

【藥用部位】全草或根
【成分】大薊苷 (pectolinarin)
【效用】有涼血止血、祛痰、消癰腫、安胎止血、破宿血、生新血之效。為治血要藥，主治吐血、便血、尿血、腸風、癰腫、子宮出血、肝炎、腎炎、跌打損傷、帶狀泡疹、燙風傷、高血壓、骨刺。
【方例】 1. 治肺癰：大薊 4 兩，煎湯，早、晚飯後服用。
2. 急性肝炎：鮮品 4 兩，水煎酌加紅糖調服。
3. 月經不調、痛經、白帶：本品 3 ～ 5 錢，水酒煎服或月經乾淨前一天，開始連續服用 3 天。

小薊

【學名】 Cirsium setosum(Willd.)MB

【科名】菊科 (Asteraceae)

【別名】貓薊、青刺薊、千針草、刺薊菜、刺兒菜、青青、小薊姆、刺兒草。

【型態】葉片長橢圓狀披針形，全緣或微齒裂至羽狀深裂，**<u>齒尖具針刺</u>**；上表面綠褐色，下表面灰綠色，兩面均具白色柔毛。頭狀花序單個或數個頂生；**<u>總苞鐘狀，黃綠色；花紫紅色</u>**。

【藥用部位】全草。

【效用】涼血止血，散瘀解毒消癰。用于衄血、吐血、尿血、便血、崩漏下血、外傷出血、癰腫瘡毒。

【方例】1. 傳染性肝炎　：鮮刺兒菜根狀莖60克．水煎服。

2. 功能性子宮出血　：鮮刺兒菜60克．水煎分2次服。

重樓

【學名】 Paris polyphylla Smith

【科名】百合科 (Liliaceae)

【別名】蚤羞、七葉連

【型態】根莖肥厚。**<u>莖單一</u>**，基部有膜質葉鞘包住。**<u>葉輪生於莖頂，通常七片</u>**，長橢圓形。蒴果球形，內含多數鮮紅卵形的種子。**<u>有毒部位為根莖</u>**，會引起頭痛、頭暈、噁心、抽搐等症狀。

【藥用部位】根莖

【成分】植物固醇皂苷、蚤休苷、酚性成分。

【效用】清熱解毒、平喘鎮咳、

【方例】 1. 為雲南白藥成分之一。

老化的定義

1. 目前對老化還沒有一個肯定的定義。
2. 因此為何會引起老化，這項問題尚處於摸索階段。
3. 小孩出生後隨歲月的增加而「成長」這過程並不是「老化」。
4. 同樣，成年人年齡的增加，也不是老化
5. 所謂的「老化」，或是「老邁」是指什麼？

老化學說

1. 消耗學說
2. 病理積蓄說
3. 有害物質積蓄說
4. 特定器官先老化說
5. 遺傳因子說
6. 游離基說
7. 免疫學說

老化學說： 1. 消耗學說

1. 生命體都具有所謂的「生命的源頭」。
2. 生命源頭的消耗過程就是老化。
3. 當他完全消耗掉了，生命體就會因此消滅而死亡。
4. 若生命的源頭消耗得快，則生命體的壽命就會縮短；相反的若消耗的慢，就可以長壽了。
5. 生命的源頭是什麼？

老化學說： 1. 消耗學說

1. 基礎代謝較快的動物，短命的傾向。
2. 例：美國北部湖泊中的鱈魚，比南部同一種鱈魚壽命長
3. 但人類的頭腦，越是去使用它就會越靈光：人頭腦中的某些要素，絕不會在使用中消耗掉。

老化學說： 2. 病理積蓄說

1. 人一旦生了病，就算醫好了，但病因仍留在體內，使身體老化。
2. 但有許多人年輕時雖大病、小病不斷，卻活得很久。
3. 相反的，有些人雖然沒有生過什麼大病，但生命卻短。

老化學說： 3. 有害物質積蓄說

1. 人體各個組織，時時刻刻都在吸收新的氧氣及營養素，進行新陳代謝。
2. 藉著新陳代謝，體內各組織才能生生不息活動。
3. 體內新陳代謝不良產生的毒素，累積後，會使人老化。
4. 這些廢棄物或毒素，就是細胞內的一些鈣質沉澱物、腸內細胞毒素及宇宙放射線的物質。

老化學說： 3. 有害物質積蓄說

1. 人老化後，在細胞中會出現褐色的色素沉澱
2. 此色素沉澱物（老人斑 senile plaque）就是老化的原因
3. 類澱粉樣蛋白（Amyloid β-peptide）
4. 神經纏結（Neurofibrillary tangles）
5. 細胞凋亡（Apoptosis）

Senile plaque

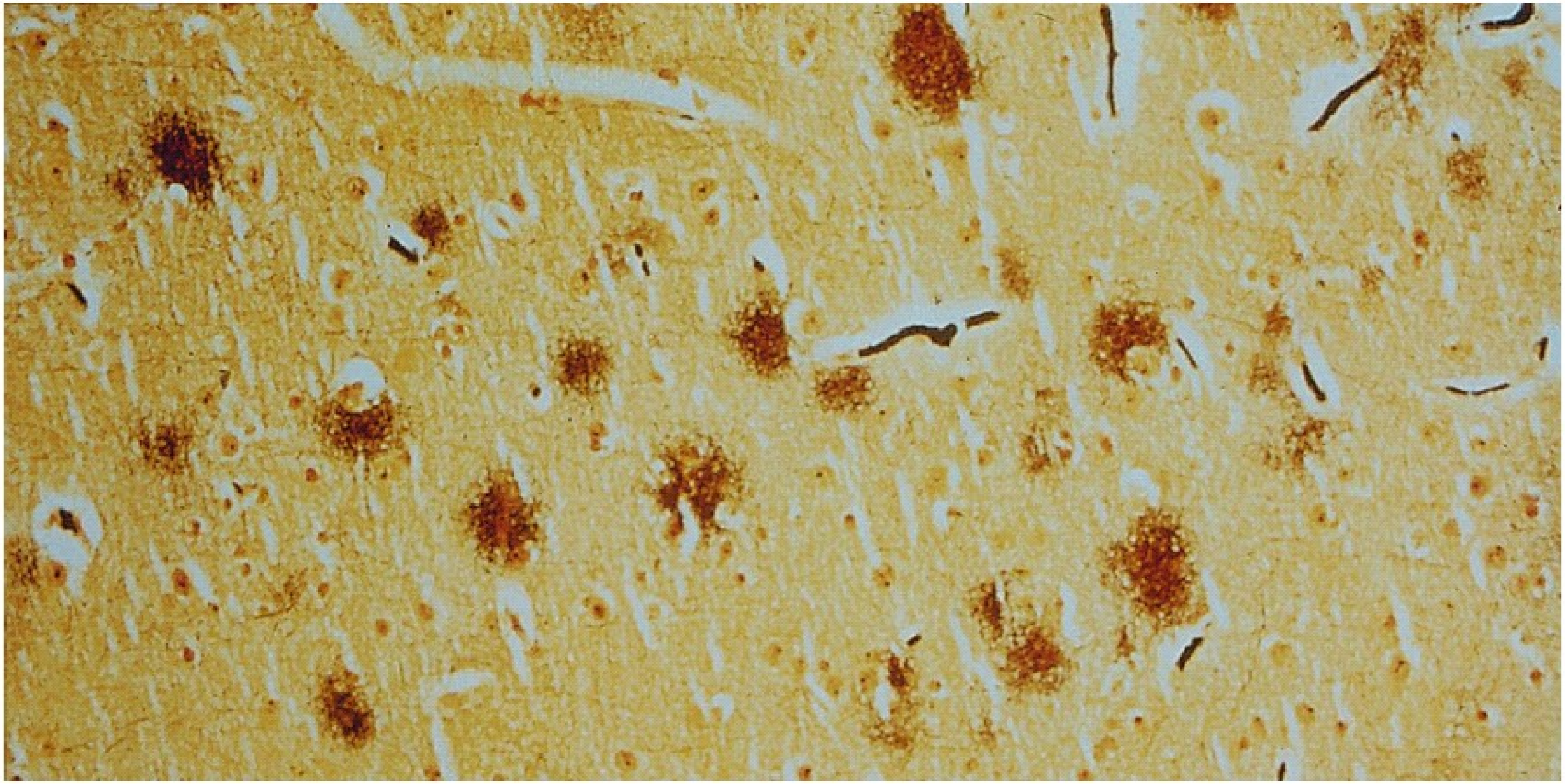


Figure 2. Deposits of amyloid-β peptide (Aβ) in the cerebral cortex as detected by Aβ-specific immunostaining (photo by Gunnar Gouras).

TEM Vol. 10, No. 7, 1999

老化學說： 4. 特定器官先老化說

1. 全身老化前，先由甲狀腺、腦下垂體、神經系統、生殖腺及動脈等特定器官老化。
2. 動脈硬化，腦和心臟造成重大傷害。
3. 睪丸、卵巢機能衰退，性荷爾蒙分泌降低，急速老化。

老化學說： 5. 遺傳因子說

1. 長壽家族ー遺傳和壽命有相關深的關係。
2. 由雙胞胎研究，可以證實。
3. 為什麼許多疾病以雙胞胎做研究？

老化學說： 6. 游離基學說

1. 人體細胞的代謝過程中。

   →產生氧化還原反應。

   →不斷產生自由基（ free radical ） 。

2. 外界的環境

   →如污染、藥物亦可能產生自由基

3. 自由基對人體組織細胞造成極大的破壞（老化） 。

4. 維他命 E 消除自由基。

老化學說： 7. 免疫學說

1. 當細菌（抗原）由外部進入人體，，身體就馬上產生抗體，來抵抗抗原的侵襲；此現象叫做免疫反應（正常）。
2. 若以抵抗自己體內的細胞為目的，而產生抗體；有「自相殘殺」之嫌（不正常）。
3. 有些不明原因，身體以自己體內細胞為攻擊對象（老化）。

老化（Aging）

1. 隨著時間的流逝，而使身體組織產生變化的過程。
2. 細胞進行變化時所產生的副產物。
3. 使身體、組織、細胞的機能隨著時間的流逝而降低。
4. 失去對環境的適應力。
5. 身體抵抗力減弱。

老化的特徵

1. 老化的第一個特徵，是老化為非可逆性的。
2. 老化的個人差異極大，沒有一定的模式。
3. 有人 80 多歲腦記憶還很強，有些人剛過 60 ，腦已老化不堪使用。
4. 人一旦老化，其對環境的適應能力會降低。

老化的表現

1. 型態的老化
2. 感覺器官功能下降
3. 神經運動機能緩慢
4. 記憶減退
5. 性格改變
6. 神經（腦）、內分泌及免疫等系統功能降低。

腦的老化

1. 老化的過程，腦膜逐漸增厚，腦神經細胞逐漸萎縮、減少。
2. 一旦減少了腦神經細胞，是不可能再生的。
3. 腦神經細胞的萎縮，會使人變得遲鈍（頭空空、腦鈍鈍）
4. 腦的重量，隨著神經細胞的消失而變輕。
5. 腦的老化→導致癡呆症。

如何診斷腦的老化

1. 若對自己的腦是否老化感到不安？可用 CT、 MRI、 PET 腦部檢查。
2. 腦部由於老化，脂質的氧化反應而產生殘渣物質，這種褐色的色素沉澱，就是腦部「老人斑」。
3. 癡呆症狀出現的人，會出現老人斑。

腦部造影術 Brain Imaging Technigues

1. 電腦斷層掃描（CT）與核磁共振（MRI：三度空間）→可顯示活體腦內部的結構。
2. 正電子發射斷層造影

   Positron Emission Tomograghy （PET）→利用發射正電子的同位素作為標記物，將其引入腦內某一局部地區參與已知之生化過程，再利用現代斷層掃描技術將標記物所參與之特定代謝過程的代謝率以立體影像的形式表示出來。
3. PET 主要是檢測腦內生化代謝與生理功能之變化。

腦動脈硬化

1. 人一旦年老後，腦血管硬化；因此流入腦中的血流量就減少。
2. 腦血管產生變化 →血管封閉 →腦梗塞。
3. 封閉的是較大的動脈→ 喪命。
4. 封閉的是較小的動脈→ 側流功能。
5. 年老側流功能無法順利執行→ 腦組織壞死→癡呆。

腦波

1. 人一到 40 至 50 歲，「歲月不饒人」就有的感嘆。
2. 隨著年齡增長腦中血流循環量減小。
3. 腦的血流量與血壓有關

   血壓在 170mmHg 以下，腦血流量高。

   血壓在 170mmHg 以上，腦血流量就低。
4. 腦血流量與腦波有關。
5. 老化：腦波 α （阿爾發波）變少（8 以下），腦的活動能力降低。正常在 8 至 13 周波。

老化與各種感覺的降低

1. 人一旦年紀大了，視覺、聽覺、嗅覺逐漸降低老花眼、白內障。
2. 觸覺、溫度感覺、振動感覺都降低。
3. 老化是由腳開始（因兩腳逐漸萎縮）無法久站
4. 比腕力

老化與精神機能的低下

1. 人一旦老化，視力、聽力都降低對自己的身體或病情感到不安。
2. 老人有憂鬱的傾向，發生在初期的癡呆病患。
3. 癡呆症之前的憂鬱症狀叫做假性癡呆症。

腦的老化與癡呆

1. 癡呆是老化的明證。
2. 老化－失去智慧的能力。
3. 健忘－智慧能力的下降。
4. 忘記剛吃下什麼東西，忘記久未謀面的親友名字。

老齡化社會

壹. 根據經建會統計 2004 年台灣地區 65 歲以上老年人口已達 214 萬人 (佔總人口 9.3 %)

貳. WHO: 當老年 (65 歲以上) 人口佔總人口數 7 % 時，稱老齡化社會

參. 台灣失智症的盛行率在 65 歲以上的老年人為 2.4~5.0% (5~10 萬癡呆症病人)

肆. 阿茲海默症約佔癡呆症病人的 60% (台灣阿茲海默症的病人估計有 3~6 萬人)

發生率 •盛行率

壹． 發生率 Incidence ：

一個疾病的發生率為在一段時間內，一個可能罹病的族群發生的新病例數。

$$\text{發生率} = \frac{\text{新病例數}}{\text{可能罹病的人口數 (在一段時間內)}}$$

貳．盛行率 Prevalence ：

為一個固定時間族群中現有的患病人數除以所有可能發病的人口數。

盛行率是看現有人口中有多少人帶病，至於病人何時發病不管。

$$盛行率 = \frac{所有現存病例數}{所有的族群人口數}$$

參．發生率是測量疾病的出現；

盛行率是測量疾病的存在。

智能障礙之病因

- **<u>癡呆症</u>**
- 巴金森氏症
- 腦血管病變
- 糖尿病
  - 造成神經病變及神經傳導變慢，降低神經可塑性，引發智能障礙

癡呆症 (dementia) 之分類

1. **<u>老年癡呆症</u>** (Senile dementia)

2. 阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)

3. 腦血管性癡呆症

4. 假性癡呆 （ 由憂鬱症、甲狀腺功能低下、肝、腎功能衰竭引起的 ）

老年癡呆症
(Senile dementia)

- 係指一群 65 歲以上罹患漸進性智能減退之老年人
  - 記憶能力障礙
  - 語言能力障礙
  - 情緒失常
  - 個人居家生活能力失常
  - 社會群體關係失常

老年癡呆症之類型

- 可逆性痴呆
  Reversible dementia
- 不可逆性痴呆
  Irreversible dementia

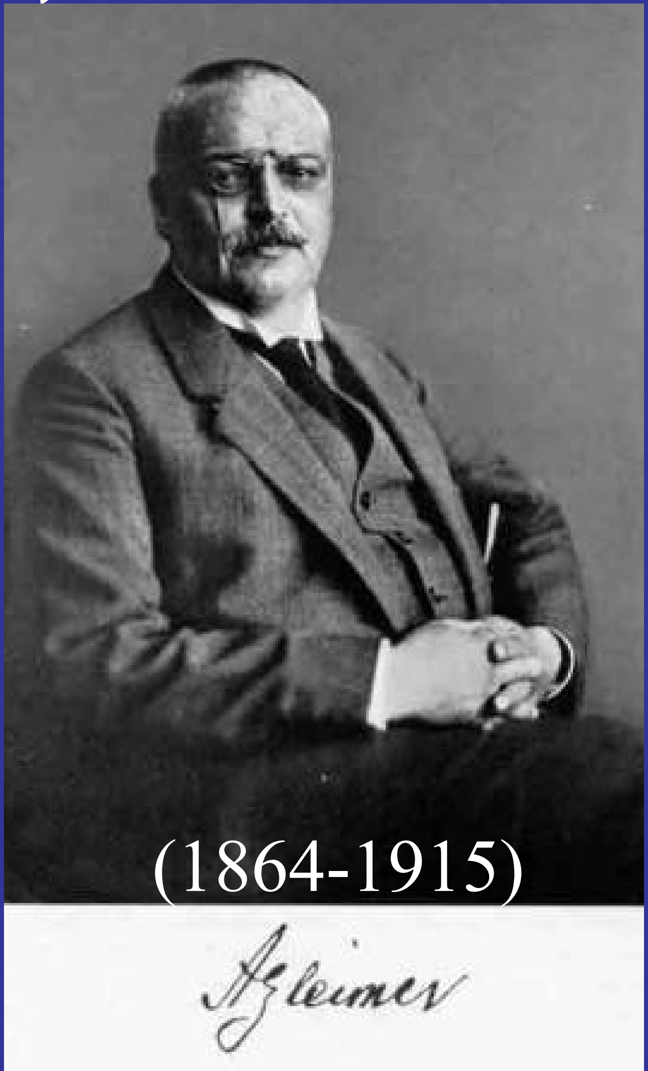
可逆性癡呆之病因

- Drugs, Alcohol
- Tumors, Toxicity, Trauma to Head
- Emotions
- Infectious Disorders
- Endocrine Disorders
- Metabolic Disturbances
- Nutritional Disorders

不可逆性癡呆之病因

- Alzheimer's dementia
- Multi-Infarct dementia
- Parkinson's
- Lewy Body Dementia
- Huntington's Disease
- Pick's Disease (Frontotemporal Dementia)
- Heady Injury
- Jacob-Cruzefeldt Disease

發現 Alzheimer’s disease



- 1906 年：德國神經學家 Alois Alzheimer
  →失智婦女的腦部切片
  - 神經纖維纏結（neurofibrillary tangle）
    - Tau protein
  - 老年斑（senile plaque）
    - ß-amyloid
  - 神經凋亡 (neuronal apoptosis)

癡呆症與健忘症

	痴呆 （Dementia）	健忘 （Amnesia）
定義	又稱『失智』 腦機能逐漸退化之疾病	對事物遺忘，無法再記取
分類	退化性痴呆 （阿爾滋海默氏症） 腦血管性痴呆 （多發性中風） 假性癡呆（憂鬱症）	進行性健忘（痴呆初期） （Anterograde amnesia） 退行性健忘（痴呆末期） （Retrograde amnesia）
治療	退化性痴呆： Rivastigmine 腦血管性痴呆： propentofylline	同左

癡呆症與健忘症

- 進行性健忘症（anterograde amnesia）
  - 對剛學習之事務無法記得
  - 65 歲以下之癡呆症
- 退行性健忘症（retrograde amnesia）
  - 對以前經驗之事務遺忘
  - 65 歲以上之癡呆症

學習記憶之定義

壹．學習之定義：

個體對新經驗或行為之獲得 (acquisition) 及發展。

貳．記憶之定義：

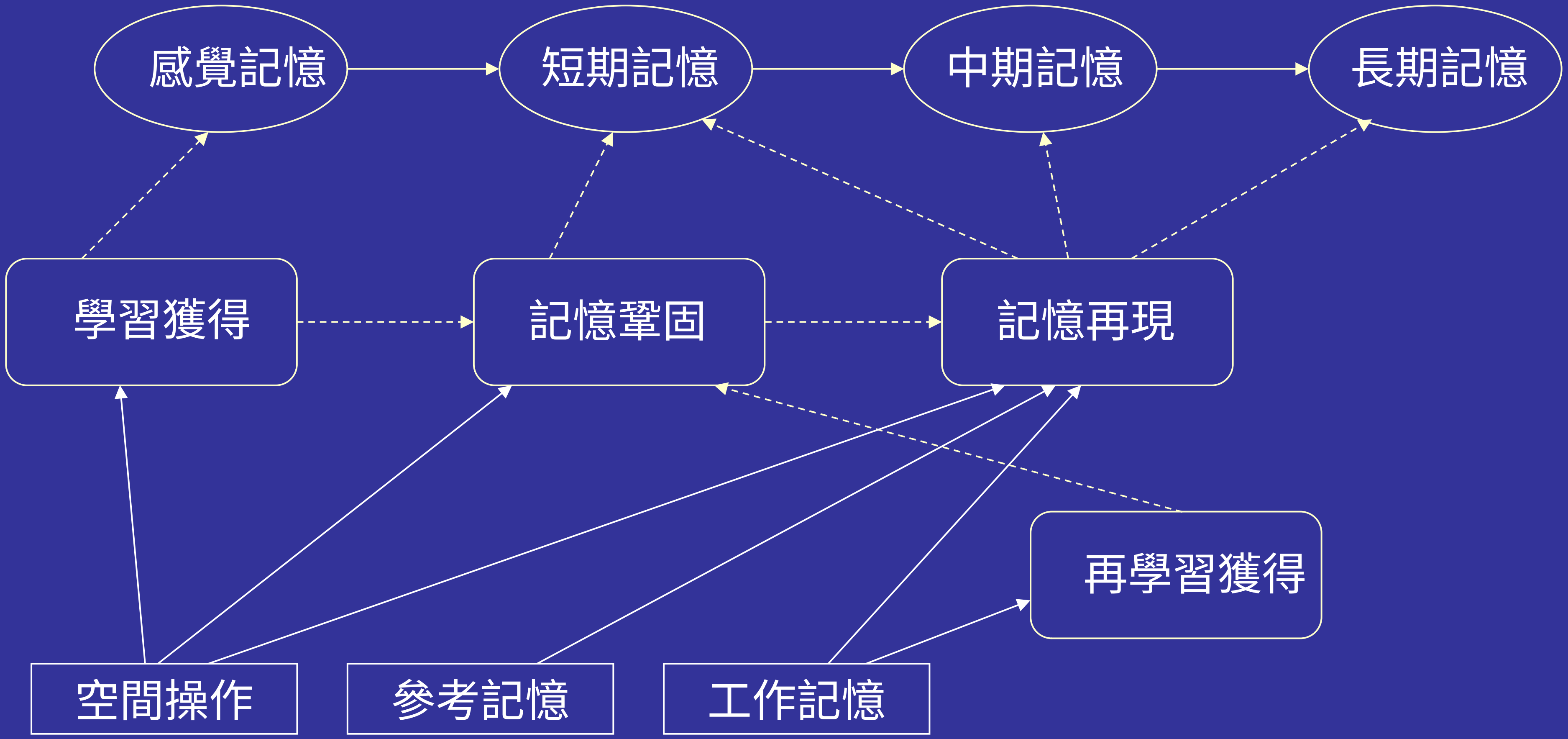
經學習獲得之經驗或行為的保持 (consolidation) 及再現 (retrieval) 。

記憶之分類

1. 貯存時間長短
   1） 感官記憶： 0.25 ~ 2 秒
   2） 短期記憶： 20 秒內
   3） 中長期記憶：數分鐘至數年
   4） 永久記憶：數十年至終生

2. 依過程
   1） 學習獲得（Learning acquisition）
   2） 記憶鞏固（Memory storage）
   3） 記憶再現（Memory retrieval）
   4） 再學習 （Reacquisition）

記憶之形成過程



Graham RB. Physiological- psychology 1990

阿爾茲海默氏病臨床症狀

1. 臨床上心智的變化是慢慢進行，無法確知是何時開始的，通常最初的表現是健忘，忘記重要的事情、東西放在哪裡？剛吃過飯，但忘了吃過飯。
2. 病人對很久以前的事往往還記得很清楚（遙遠的記憶），反而是對最近的一些事情無法記起來（最近的記憶）。
3. 隨著疾病的惡化，大腦功能逐漸出現問題，病人往往講話講到一半時，因找不到要接下去的字而停頓下來。

阿爾茲海默氏病臨床症狀

4. 寫字亦會有結構異常，找不到適當用字，算錯錢，視覺空間迷失，迷路，幻想。

5. 社交方面：應對技巧逐漸減退，不愛與人接觸，與朋友逐漸疏遠。

6. 病情嚴重時：

   不會使用日常用具（筷子、刮鬍刀…… ..），步行困難，最後無法走路，捲縮在床，大小便失禁，無法照顧自己飲食，最終常因吸入性肺炎而死亡。

腦血管痴呆症

1. 一般人對腦中風粗淺印象是會「半身不遂」。
2. 如一而再，再而三的多發性腦中風則會導致失智症。
3. 中風因屬突發，可明確知道發生日期及時間（阿茲海默氏症，病程緩慢，臨床尚不知其病情何時發生）
4. 病人一次又一次中風，病情則一次又一次突然的惡化。
5. 中風常會導致半邊肢體無力。

為何引起癡呆症

1. 患高血壓的人較易罹患癡呆症
   患腦溢血後過幾個月會出現癡呆症百分率

	6 個月	1 年	2 年	3 年
癡呆症百分率	27.5	41.2	67.7	84.3

2. 高蛋白、高脂肪的食物較易使人罹患癡呆症

◎ 血清膽固醇一升高，會變成腦梗塞或心肌梗塞的危險因子

◎ 高蛋白食物中，同時含有豐富的脂肪，如牛、豬肉含蛋白質，同時含有豐富的脂肪，因此在攝取蛋白質同時，也同時攝取到許多的脂肪。

◎ 因而使血中膽固醇急速上升→動脈硬化→腦溢血→痴呆。

3. 懶惰的人較易罹患癡呆症

◎ 身體各部位都適越用越靈活（肌肉、腦）

◎ 生活在完全委託他人的環境中，因而患了癡呆症。

失智症之治療

1. 從前把失智症當作是老化，且無藥可醫
2. 事實上，呈現失智症狀的老人中有 10% 的病因與病況是可以改善
3. 另有 30% 由腦中風所導致的腦血管性失智症，可以經治療而遏止惡化或改善病情
4. 其餘 60% AD 是會不斷惡化，但仍然可以醫療 (早期更見療效)
5. 健保可有條件申請給付 memantine

   (為非競爭性 N-Methyl-D-aspartate (NMDA) 接受器拮抗劑)

益智西藥

已開發治療失智症西藥：

1. Lecithin：增加 Ach 濃度或刺激腦部 Cholinergic receptor，直接當作 precursor 使用，但 AD 病人不能改善智能 cognition。

2. Tacrine：可逆性乙醯膽鹼酶抑制劑，半衰期短，有三分之一的病人會產生肝毒性。

3. Donepezil：半衰期較長，無明顯肝毒性，但有噁心、嘔吐、腹瀉、肌肉痙攣等副作用。

4. Rivastigmine：可抑制乙醯膽鹼酶及 butyrylcholinesterase，經由腎臟代謝，藥物相互作用少，但副作用與 Donepezil 類似。

益智西藥

5.Galantamine：除抑制乙醯膽鹼酶外，對神經節前nicotinic receptor有調節作用。但副作用 亦與Donepezil類似。

6.Memantine為非競爭性N-Methyl-D-aspartate (NMDA)接受器拮抗劑，健保可以給付。

以上西藥除無效有副作用外，尚有心跳慢、血壓低、無法排尿等，且療效不佳。因此有許多學者探討中藥智能增進劑之開發與研究。

記憶力之動物模型研究

1. 典型條件學習研究模式（classical conditioning learning）
   1) 食物、胃液分泌及搖鈴（搖鈴及胃液分泌）研究模式
   2) 吹氣、眨眼及搖鈴（眨眼及聲音連結）研究模式

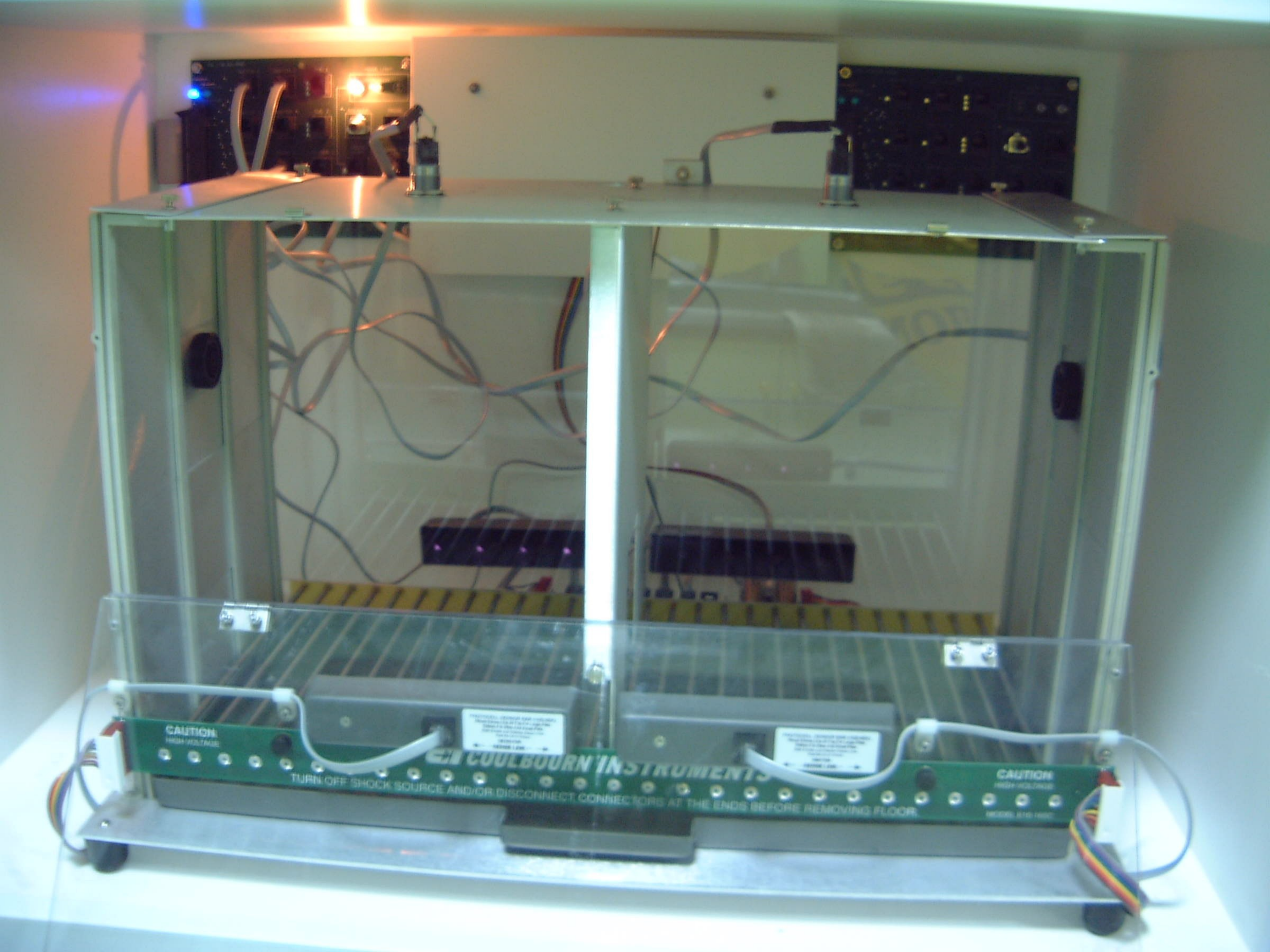
2. 操作條件學習研究模式（operant conditioning learning）
   1) 懲罰性學習（主、被動）研究模式
   2) 報償性學習（八臂式迷宮）研究模式
   3) 空間性學習（水迷宮）研究模式

動物操作條件學習模式

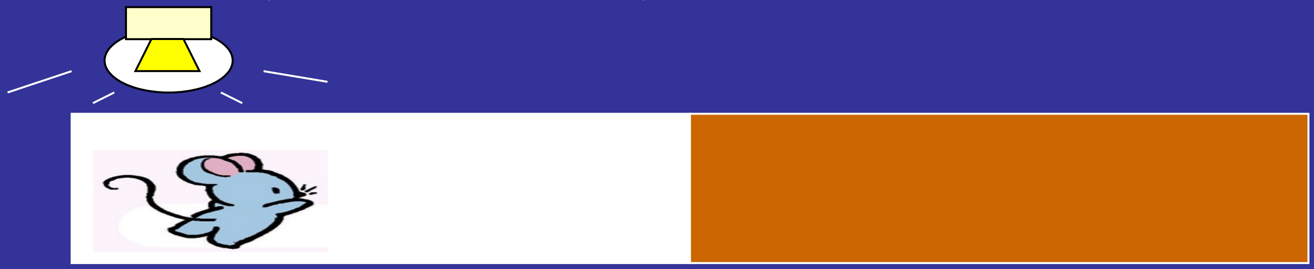
學習步驟分類	刺激原型態	動物行為	動物模式	機制
正向性強化（Positive reinforcement）	報償 食慾性刺激	獲得食物	八臂式迷宮（8-radial arm maze）	週邊暨中樞 hypothalamus 及 mesolimbic DA pathway 神經系統
負向性強化（Negative reinforcement）	害怕 厭惡性刺激	迴避刺激	主動迴避反應（Active avoidance）	週邊暨中樞 hippocampus 及 amygdala 神經系統
懲罰（Punishment）	害怕 厭惡性刺激	抑制本能	被動迴避反應（Passive avoidance）	
	強迫性	空間學習	水迷宮（water maze）	

主動迴避學習反應
Active avoidance

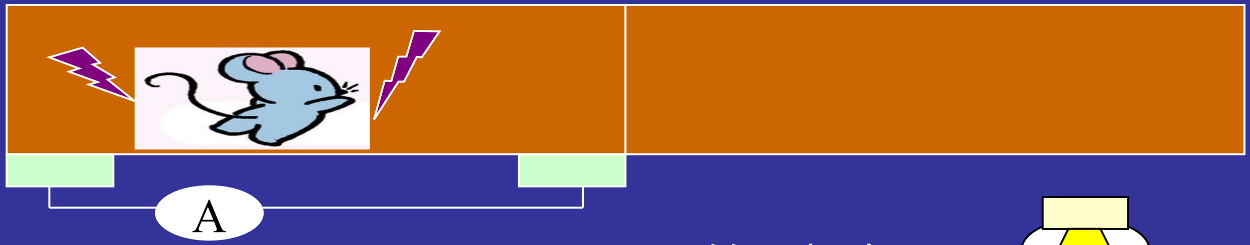
- 實驗儀器： Active avoidance computerized system
- 訓練條件：
  - 適應 30 秒鐘後，每次先給聲光 3 秒鐘後，電擊（0.8 mA） 3 秒
  - 每次測驗間隔 15 秒
  - 連續測驗 20 次，連續訓練 5 天
  - 7 天後進行測定


CAUTION
HIGH VOLTAGE
COULBOURN INSTRUMENTS
TURN OFF SHOCK SOURCE AND/OR DISCONNECT CONNECTORS AT THE ENDS BEFORE REMOVING FLOOR.
CAUTION
HIGH VOLTAGE

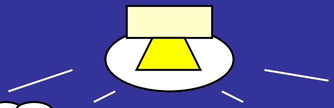
(1) 給予聲光 (conditioned stimuli)



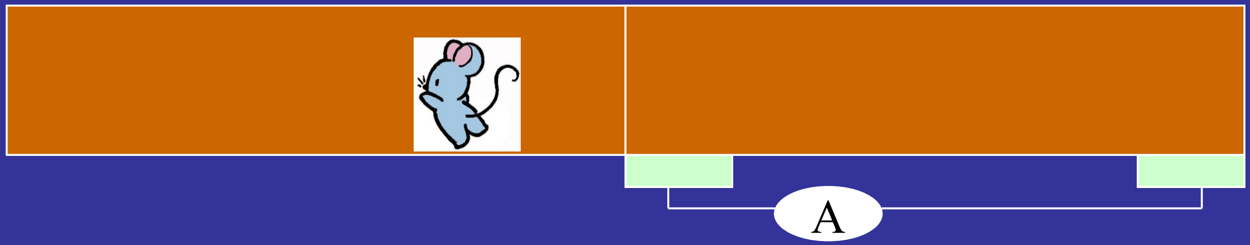
(2) 通以電流 (unconditioned stimuli) ，老鼠逃往另一室



(3) 再給予聲光



(4) 老鼠於電流出現前，即迴避至另一室



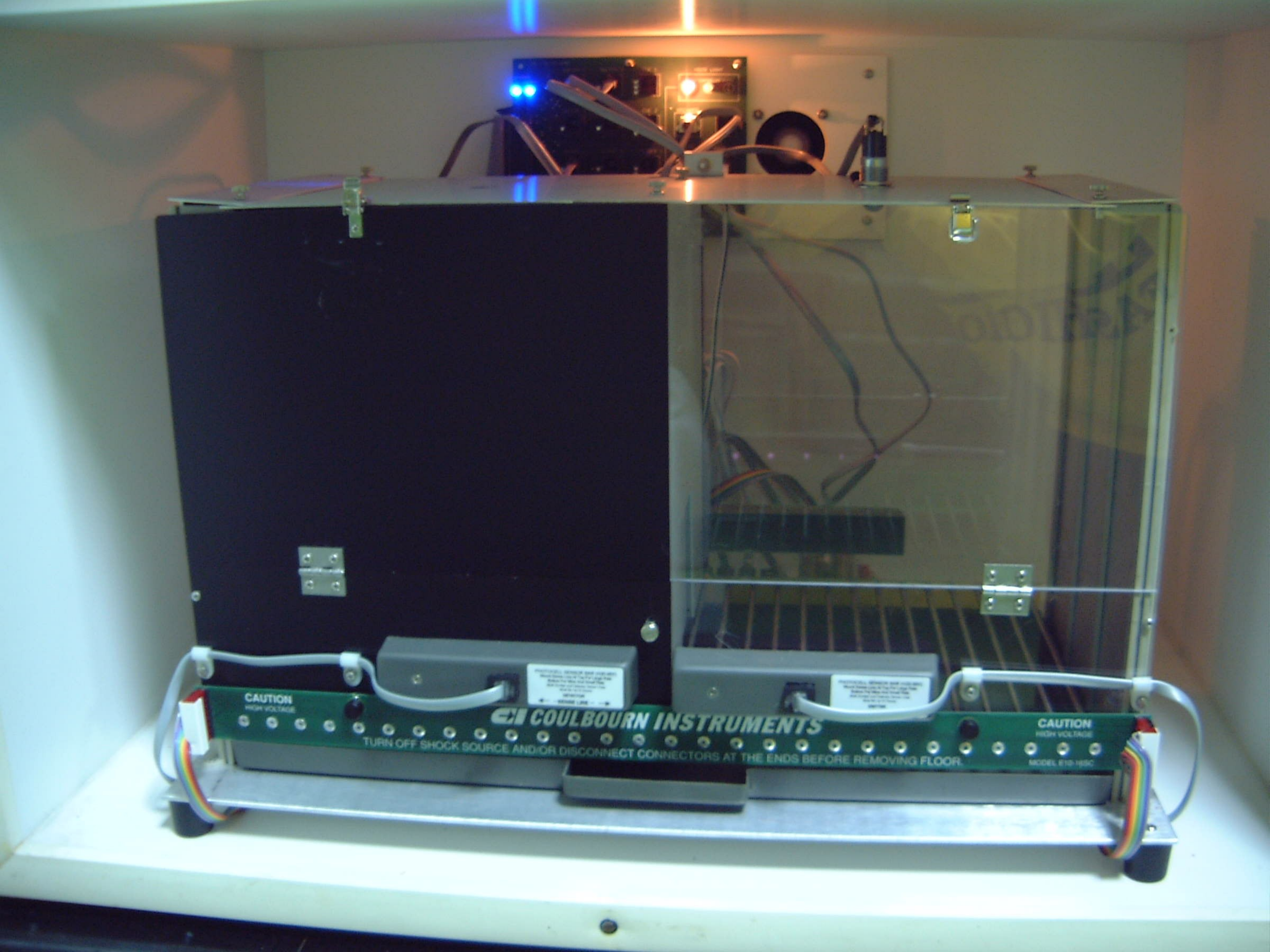
主動迴避學習反應評估項目

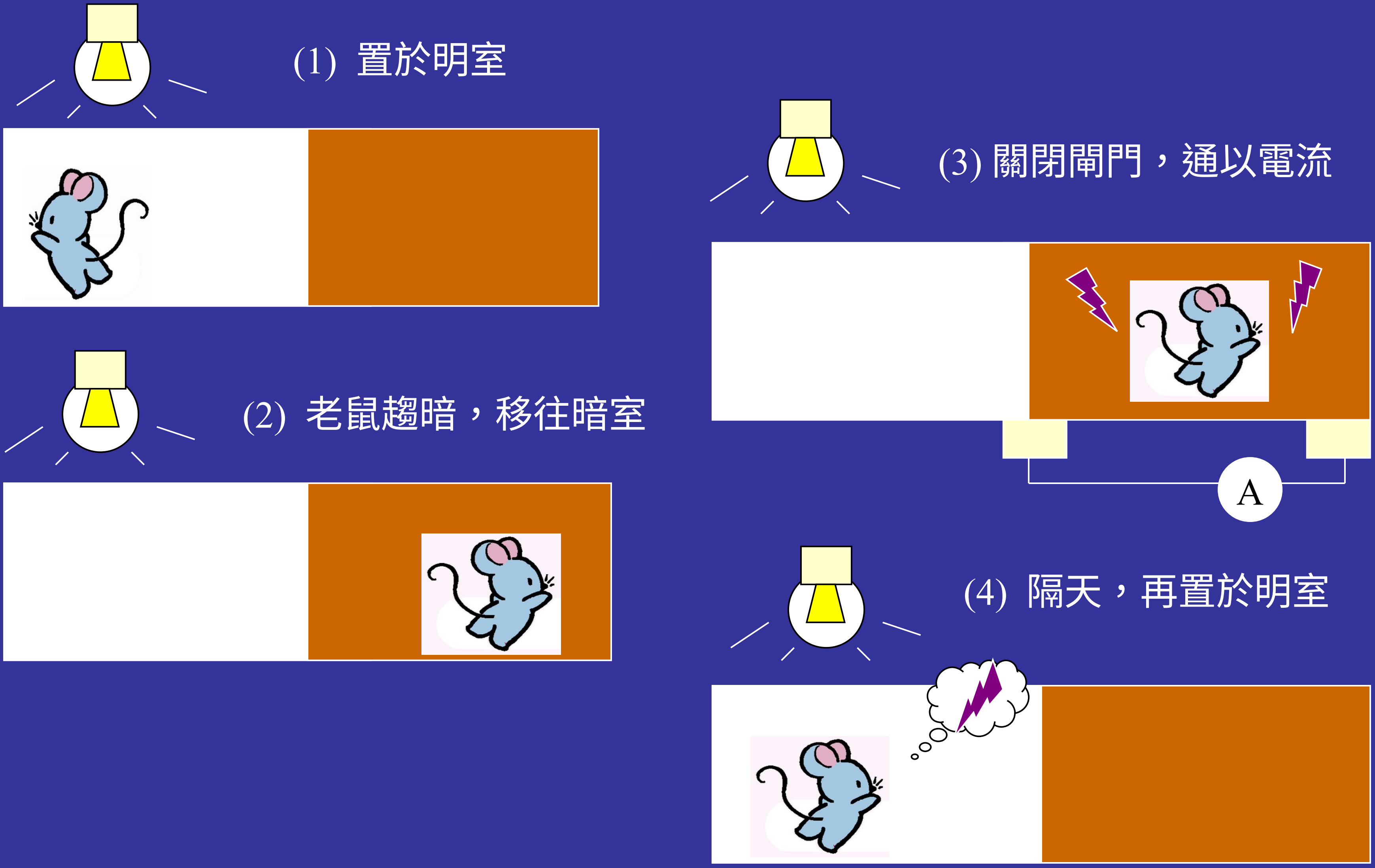
- 迴避（avoidance）次數
  - 聲光後稱「迴避」
  - 迴避次數越多，表學習能力越佳
- 逃避（escape）次數
  - 聲光、電後稱「逃避」
  - 逃避次數越少，表學習能力越佳

被動迴避學習
Passive Avoidance Learning

- 適應期
  - 訓練前一天，將大鼠置於實驗室兩小時，再置入實驗箱內，待進入暗室後，置留 10 秒
- 訓練期
  - 置入明室，待進入暗室後，關閉閘門，並於底板通以電流 (1 mA， 2 sec) ，電刺激 10 秒後，自暗室取出
- 測定期
  - 24 小時後，再將大鼠置入明室，記錄在明室之滯留時間 (Step-through latency)
- 評定標準
  - 明室滯留時間超過 5 分鐘，則稱學習記憶能力正常

(Worms et al., Psychopharmacology, 1989)


CAUTION
HIGH VOLTAGE
COULBOURN INSTRUMENTS
TURN OFF SHOCK SOURCE AND/OR DISCONNECT CONNECTORS AT THE ENDS BEFORE REMOVING FLOOR.
CAUTION
HIGH VOLTAGE


(1) 置於明室
(3) 關閉閘門，通以電流
A
(2) 老鼠趨暗，移往暗室
(4) 隔天，再置於明室

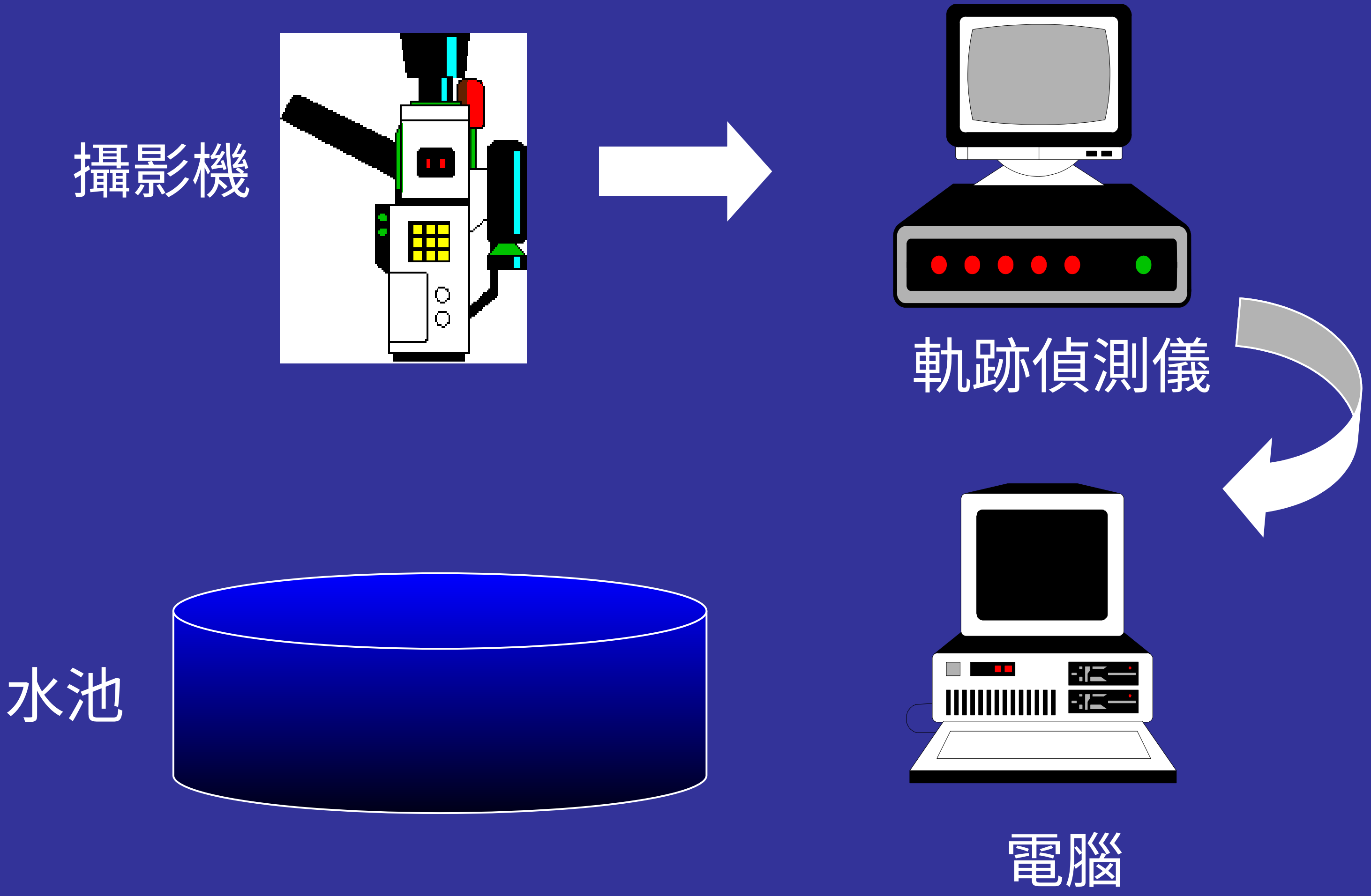
八臂式迷宮

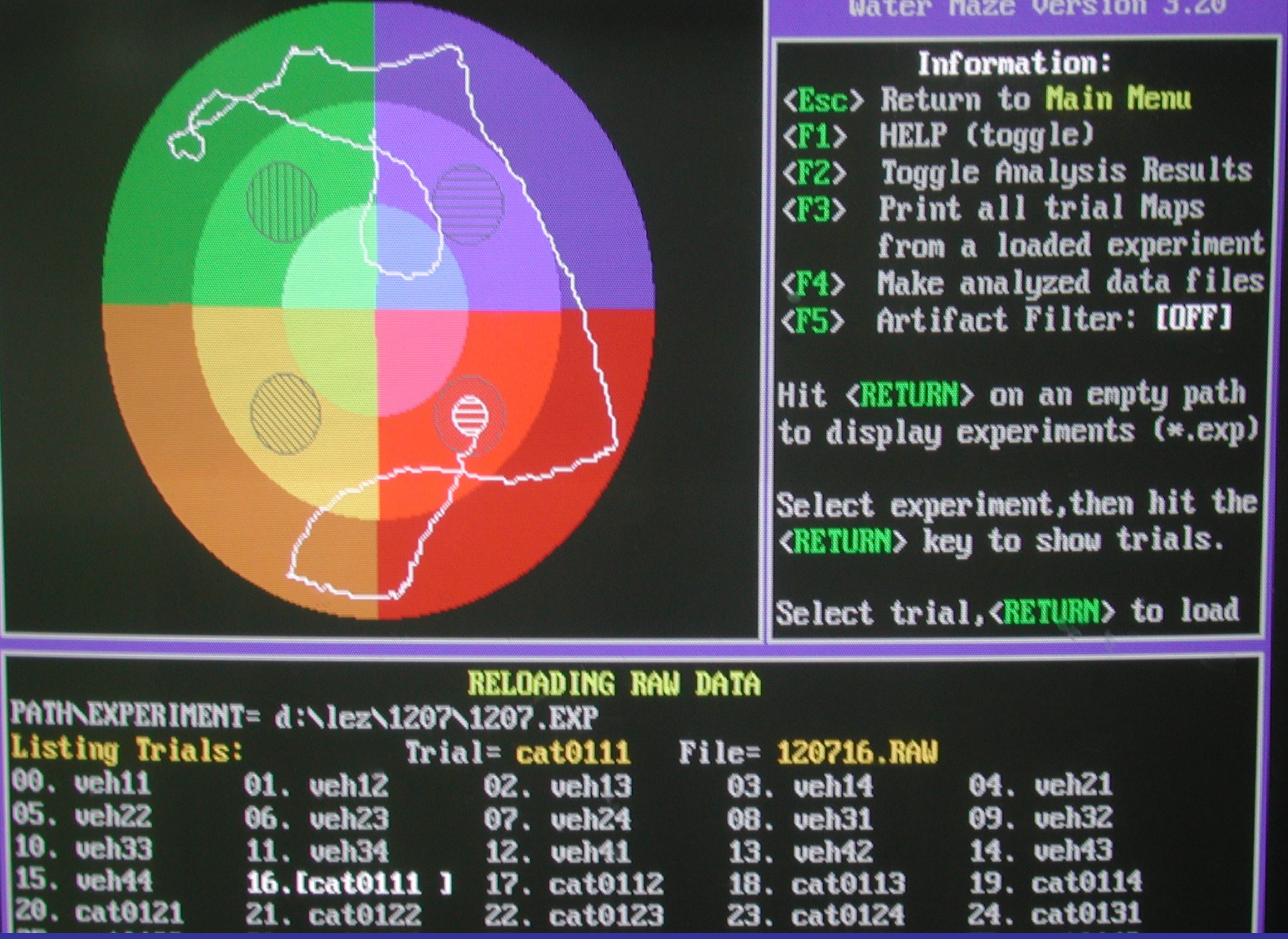
- 利用飲食控制後食物之引誘，使大鼠在八臂選擇以獲取食物之攝食學習行為
- 評估標準
  - 選擇正確臂及錯誤臂次數
  - 完成所花時間

水迷宮（Water maze）

- 空間性學習模式
- 利用不安全情緒，使大鼠在空間性水槽內尋找安全浮板，以獲取安全之學習行為
- 本方法因無相對方位，最為複雜
- 評估標準
  - 游泳路徑
  - 完成所花時間

水迷宮〈Water maze〉




Water Maze Version 3.20
Information:
<Esc> Return to Main Menu
<F1> HELP (toggle)
<F2> Toggle Analysis Results
<F3> Print all trial Maps from a loaded experiment
<F4> Make analyzed data files
<F5> Artifact Filter: [OFF]
Hit <RETURN> on an empty path to display experiments (*.exp)
Select experiment,then hit the <RETURN> key to show trials.
Select trial,<RETURN> to load
RELOADING RAW DATA
PATH\EXPERIMENT= d:\lez\1207\1207.EXP
Listing Trials: Trial= cat0111 File= 120716.RAW
00. veh11 01. veh12 02. veh13 03. veh14 04. veh21
05. veh22 06. veh23 07. veh24 08. veh31 09. veh32
10. veh33 11. veh34 12. veh41 13. veh42 14. veh43
15. veh44 16.[cat0111] 17. cat0112 18. cat0113 19. cat0114
20. cat0121 21. cat0122 22. cat0123 23. cat0124 24. cat0131

智能障礙動物研究模型

一．使用藥物形成學習記憶障礙

※　造成學習獲得障礙

Scopolamine：cholinergic muscarinic antagonist

p-chloroamphetamine： serotonergic releaser

※　造成長期記憶鞏固障礙

Cycloheximide： protein synthesis inhibitor

※　造成記憶再現障礙

Apomorphine： dopamine receptor agonist (high dose)

智能障礙動物研究模型

二．使用類澱粉樣蛋白 Amyloid β-peptide

造成擬似阿茲海默氏症之神經誘導模式

三．雙側頸動脈結紮造成腦缺血癡呆動物模式

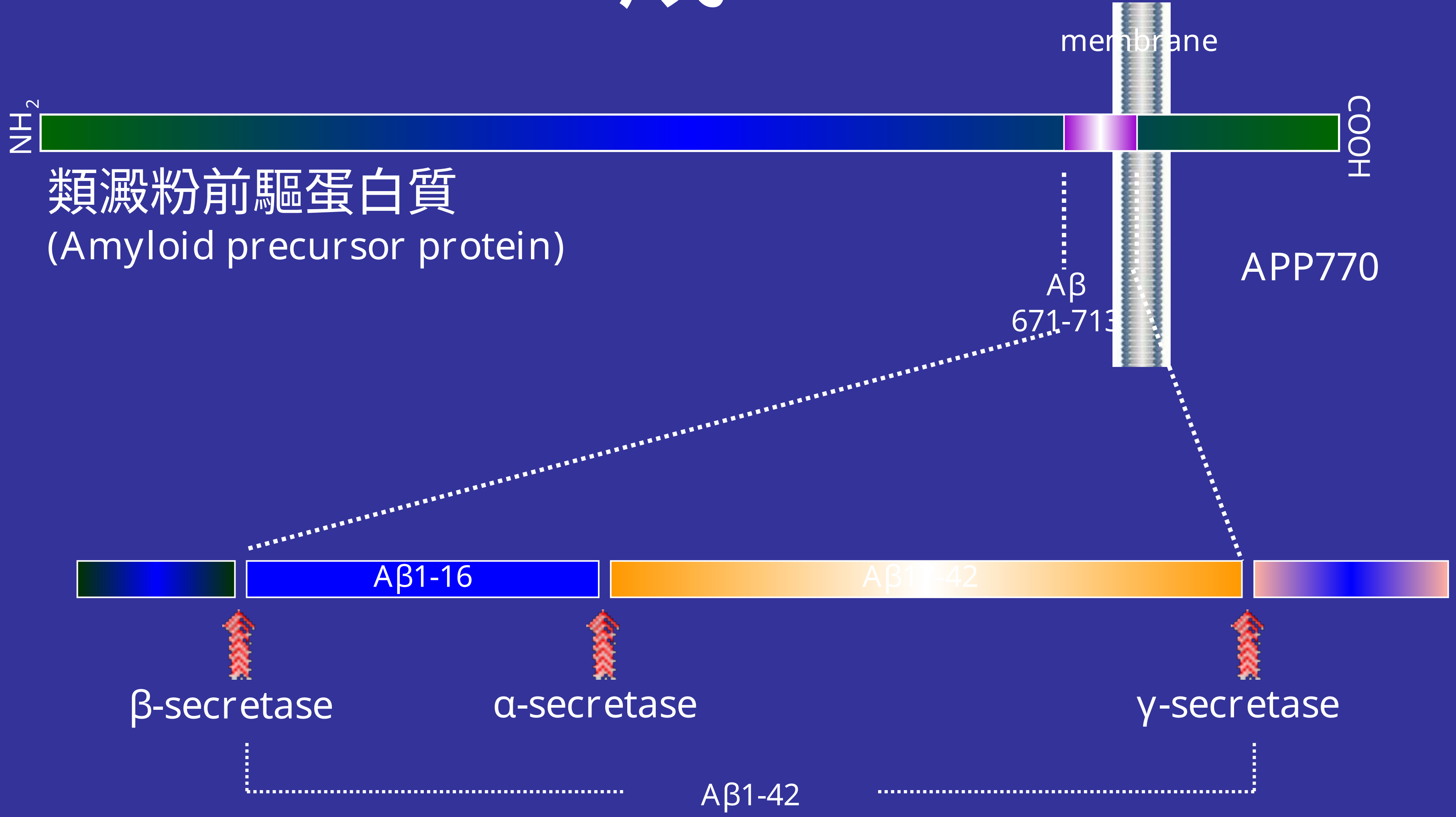
四．遺傳性早老小鼠(Senescence-accelerated mouse; SAM)模式

五．退化性癡呆基因轉殖鼠

Amyloid β-peptide (Aβ)

- From amyloid precursor protein
- 39-43 peptides
- One of Alzheimer's disease inducer
- Compose senile plaque(老人斑)

Amyloid β-peptide 的生合成



Amyloid β-peptide 神經毒性

Amyloid β-peptide

↓

自由基

↓

氧化壓力

(Xiao XQ. *J. Neurosci. Res*. 2000)

↓

細胞凋亡

(Guo Q. *J. Neurosci. Res*. 1999)

↓

學習記憶障礙

（Tanaka et al., Eur J Pharmacol 1998）

智能增進劑 (cognitive enhancers）之定義

（Giurgea. *Actual Pharmacol* 1972）

1. 增強學習記憶作用

2. 促進大腦神經之連結及資訊儲存作用

3. 保護大腦及防止腦部缺陷作用

智能增進劑之作用機制

（Gouliaev. *Brain Res Rev* 1994）

1. 活化腦內神經傳遞物質（Ach）
2. 活化周邊神經系統，特別是交感神經系統
3. 活化腎上腺機能，特別是下視丘－腦下垂體－腎上腺軸
4. 改善腦血流及其代謝

智能障礙與腦內乙醯膽鹼之關係

- 正常人給予 cholinergic antagonist (scopolamine) 可產生老年智能障礙之症狀。

(Drachmann & Leavitt, Science, 1974)

- Scopolamine
  - cholinergic muscarinic receptor antagonist
  - 減少腦內 cortex、 hippocampus、 striatum 區域之 acetylcholine 濃度，降低 cholinergic system 之活性
  - 產生擬似老年智能障礙之腦內代謝缺陷。

(Smith, Brain Res Rev, 1988)

學習獲得與 scopolamine

(Elord et al., *Pharmacol Biochem Behav,* 1988)

1. 乙醯膽鹼蕈菌類接受器拮抗劑，降低中樞乙醯膽鹼活性。

2. 造成學習獲得障礙及進行性健忘症（Anterograde amnesia）。

中醫衰老理論

- 中醫『衰老』理論主要在於
  - 『腎衰』
  - 『氣衰』
  - 『血瘀』

中醫衰老用藥

- 老年癡呆症臨床用藥
  - 以溫腎壯陽類中藥為主
    - 約佔總體抗衰老藥一半
  - 其次為滋腎養陰、活血化瘀類中藥

益志類中藥

壹.　神農本草經記載之『益志』類中藥共有 22 種：

- 上品 14 種：石菖蒲、人參、黃連、木香、巴戟天、杜仲、赤芝、遠志、龍膽等。
- 中品 7 種：通草、淫羊藿、鹿茸等。
- 下品 1 種：浪蕩子。

貳.　本草綱目更添加了數種中藥如：天麻、薯蕷、香附、何首烏等；刪除了浪蕩子。

益智中藥對藥物誘發學習障礙之作用

中藥名稱	植物學名	改善效果
人參	*Panax ginseng* C.A. MEY	＋＋＋
石菖蒲	*Acorus gramineus* SOLAND.	＋＋
薯蕷	*Dioscorea opposita* THUNB	－
黃連	*Coptis chinensis*	＋
三七	*Panax notoginseng* (BURK.) F.H. CHEN	＋＋
丹參	*Salvia miltiorrhiza* BGE	＋
天麻	*Gastrodia elata* BLUME	＋＋＋
香附	*Cyperus rotundus* L.	－
何首烏	*Polygonum multiflorum* THUNB.	－
補骨脂	*Psoralea corylifolia* L.	＋

天麻之本草記載

壹． 來源：蘭科植物天麻 *Gastrodia elata* B$_{LUME}$ 的乾燥塊莖。

貳． 名稱：

1． 神農本草經，原名"赤箭"。

2． 藥性論，始稱"天麻"。

3． 藥性論，又稱"定風草"。

天麻之功效

1. 肝風內動之頭痛、頭暈目眩。

2. 其用有四：

   1）療大人風熱頭痛。

   2）小兒風癇驚悸。

   3）諸風麻痹不仁。

   4）風熱語言不遂。

天麻之現代藥理研究

1. 無急、慢性毒性
2. 鎮靜作用：降低囓齒類動物之運動活性
3. 鎮痛作用
4. 抗痙攣作用：降低兔子痙攣發作次數及電位
5. 擴張腦血管，增加腦血流作用
6. 擴張冠狀動脈作用
7. 擴張週邊血管，降壓作用
8. 抗發炎作用

天麻之現代臨床運用

1. 神經衰弱
2. 眩暈症
3. 癲癇
4. 神經痛

天麻之生長發育

無根、無綠色葉片，須與雙菌共生，才能獲得營養，完成發芽及生長繁殖

- 種子萌發（有性生殖階段）
- 地下球莖生長（無性生殖階段）
- 開花結果

天麻與共生萌發菌

☆共生（symbiosis）

兩種生物需彼此依賴共同生活，而無法獨立生存

一、有性生殖階段

1. 依賴共生萌發菌【紫萁小菇（*Mycena osmundicola* Lange）】提供營養

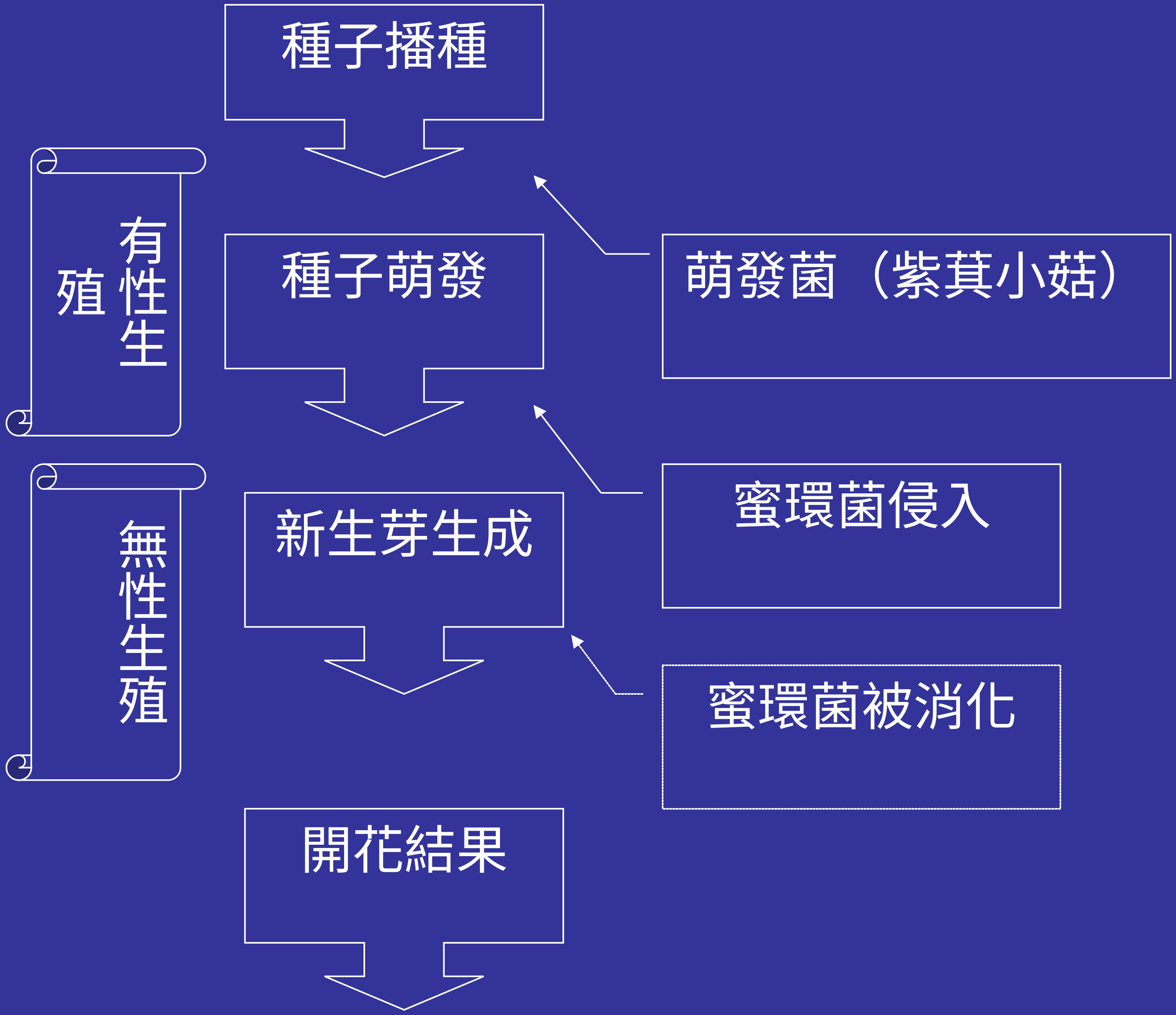
2. 前期：萌發菌（菌絲）侵入播種種子之種皮，萌發菌進行繁殖

3. 後期：侵入之萌發菌被種子之消化細胞分解，以供種子發芽之營養。

天麻與蜜環菌

二、無性生殖階段

1. 與共生菌【蜜環菌（*Armillaria mellea* Quel）】建立共生關係，以生長發育
2. 蜜環菌（菌索）寄生根莖，利用根莖營養，進行生長繁殖
3. 根莖之消化細胞消化菌絲，以供根莖新生芽生長之營養。


種子播種
種子萌發
新生芽生成
開花結果
萌發菌（紫萁小菇）
蜜環菌侵入
蜜環菌被消化
有性生殖
無性生殖

劣品

一般市場常見之劣品，如下：

1. 中空春麻，內以澱粉或馬鈴薯充填

2. 初採之春麻，插入鐵絲、鐵條或鐵釘

⇦⇩天麻

偽品

一般市場常見之偽品，如下：

1. 紫茉莉
2. 芭蕉芋
3. 商陸
4. 黃精
5. 馬鈴薯
6. 甘薯

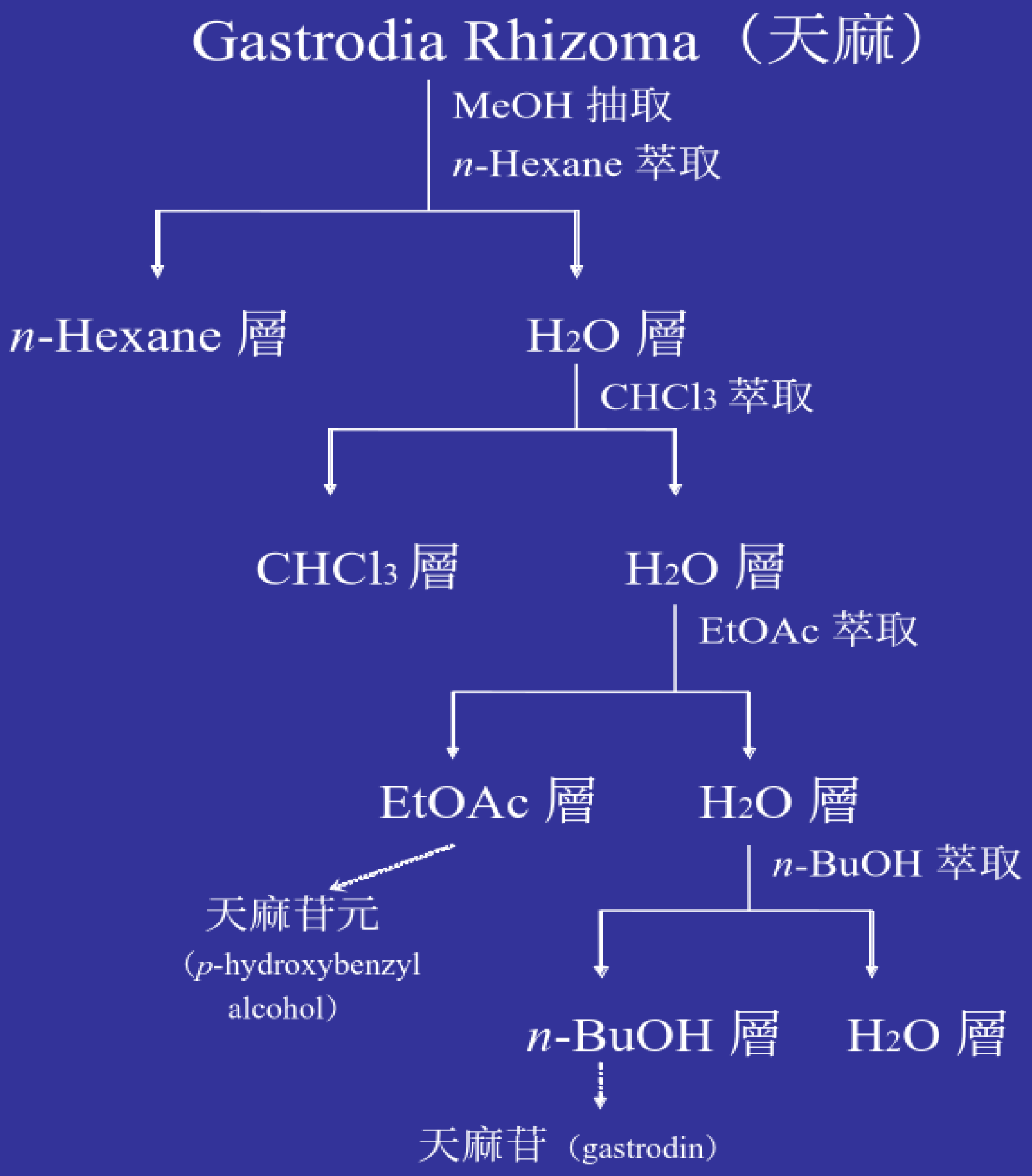
紫茉莉
Mirabilis jajaba

- 紫茉莉科（*Nyctaginaceae*）
- 民間謂每逢煮飯時間即綻開花，故又名煮飯花。
- 根有解熱、利尿、散瘀之效，治胃潰瘍、關節炎。

芭蕉芋
Canna edulis

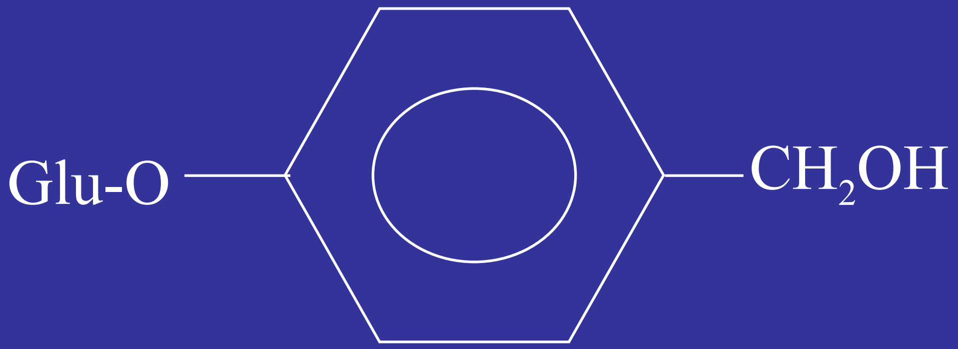
- 美人蕉科（*Cannaceae*）
- 根有清熱、解毒、利尿之效，治消渴、黃疸、水腫、腳氣。

天麻有效成分之分離流程



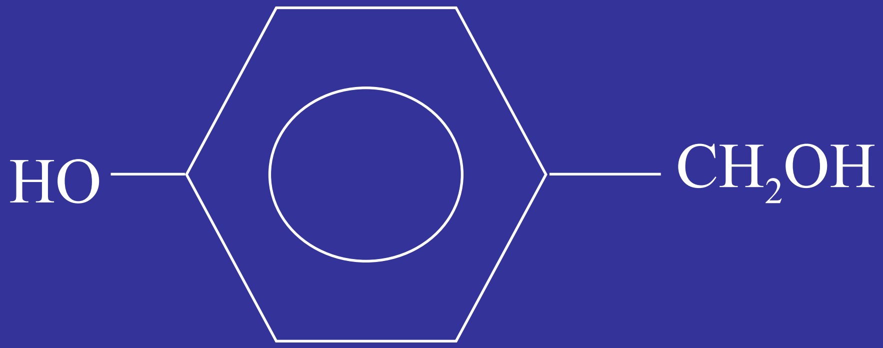
天麻成分分離

1. 天麻苷（gastrodin）：自正丁醇層分離而得
2. 天麻苷元（*p*-hydroxybenzyl alcohol）：自乙酸乙酯層分離而得



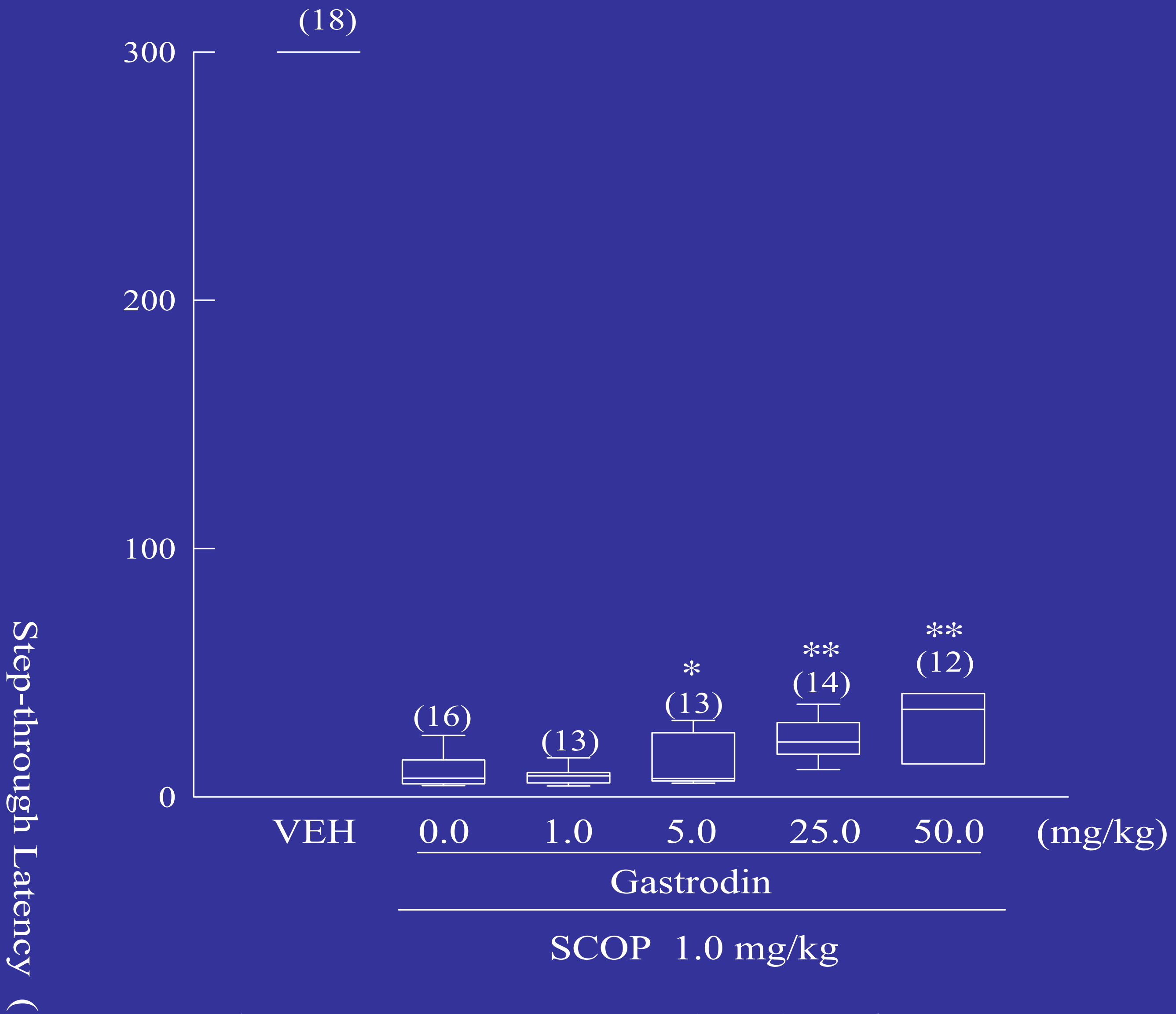
天麻苷

Gastrodin

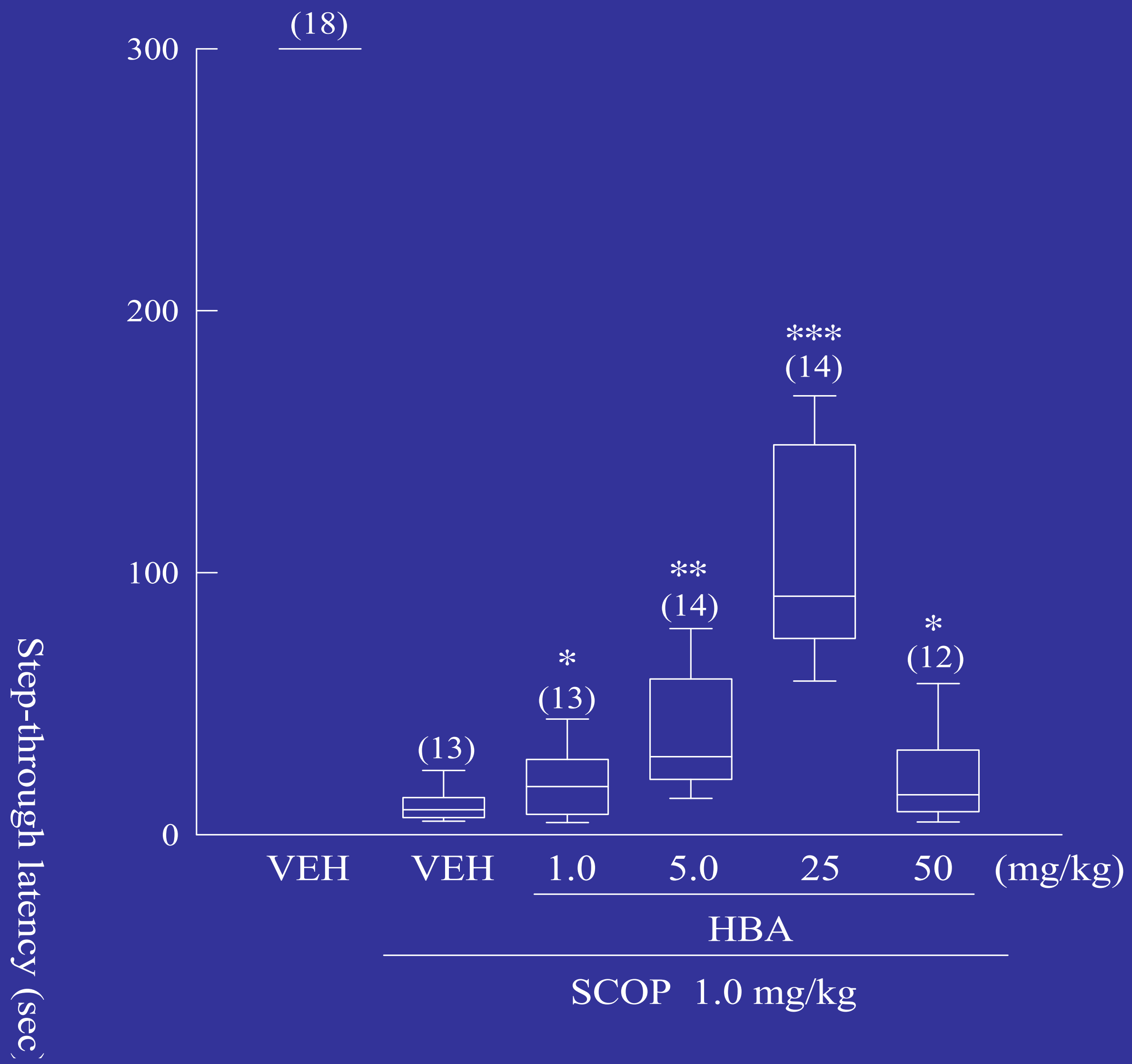


天麻苷元

p-hydroxybenzyl alcohol



圖三、天麻苷可延長被 SCOP 縮短之明室滯留時間。



圖四、天麻苷元可延長被 SCOP 縮短之明室滯留時間。

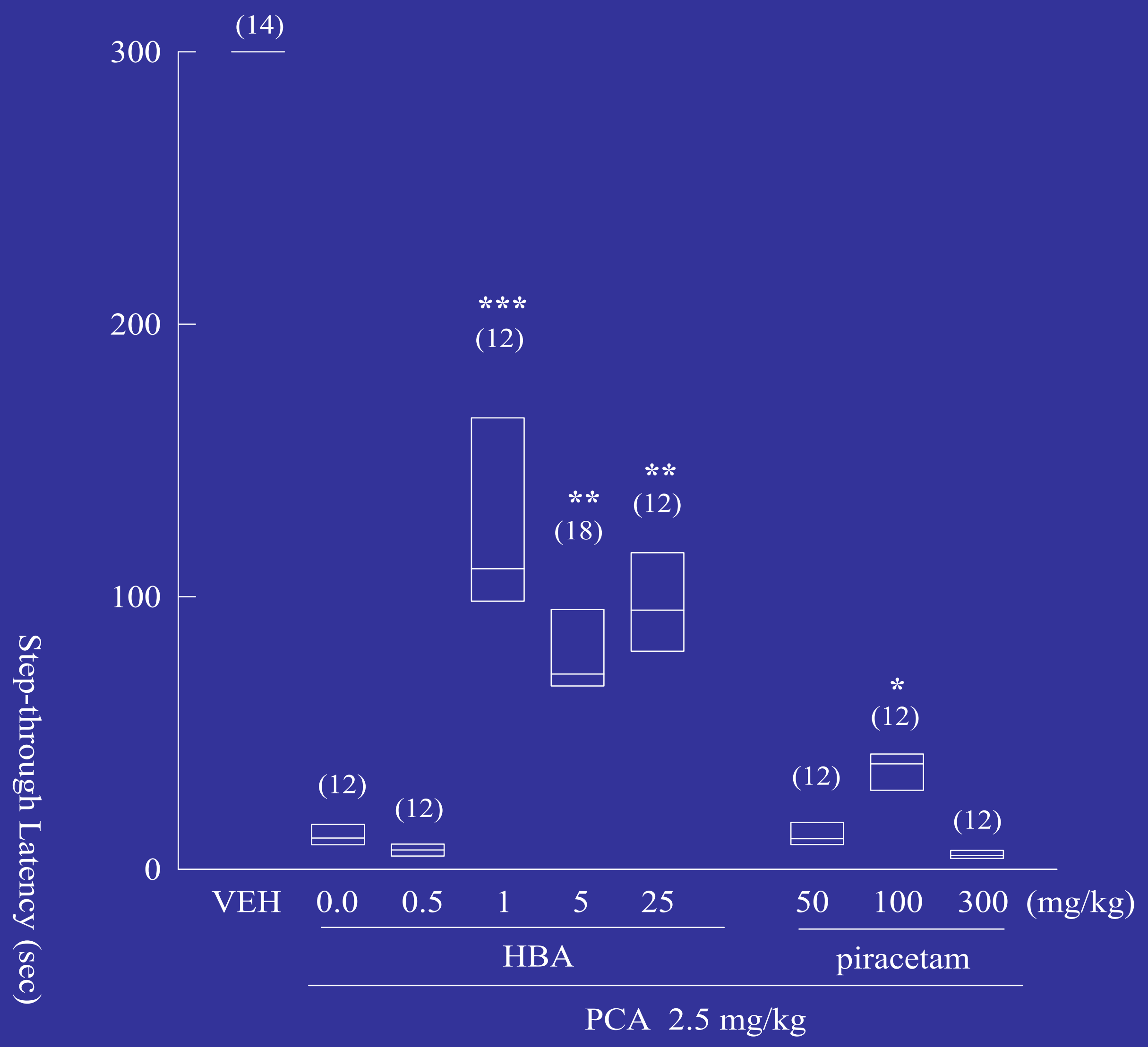
結論

- 天麻改善藥物誘發學習獲得障礙之活性成分為天麻苷（gastrodin）及天麻苷元（*p*-hydroxybenzyl alcohol），以天麻苷元之作用較佳。

學習獲得與 *p*-Chloroamphetamine

(Ogren, Brain Res Bull, 1986)

1. 促進血清素釋放劑，增加中樞血清素活性。
2. 造成學習獲得障礙及進行性健忘症。

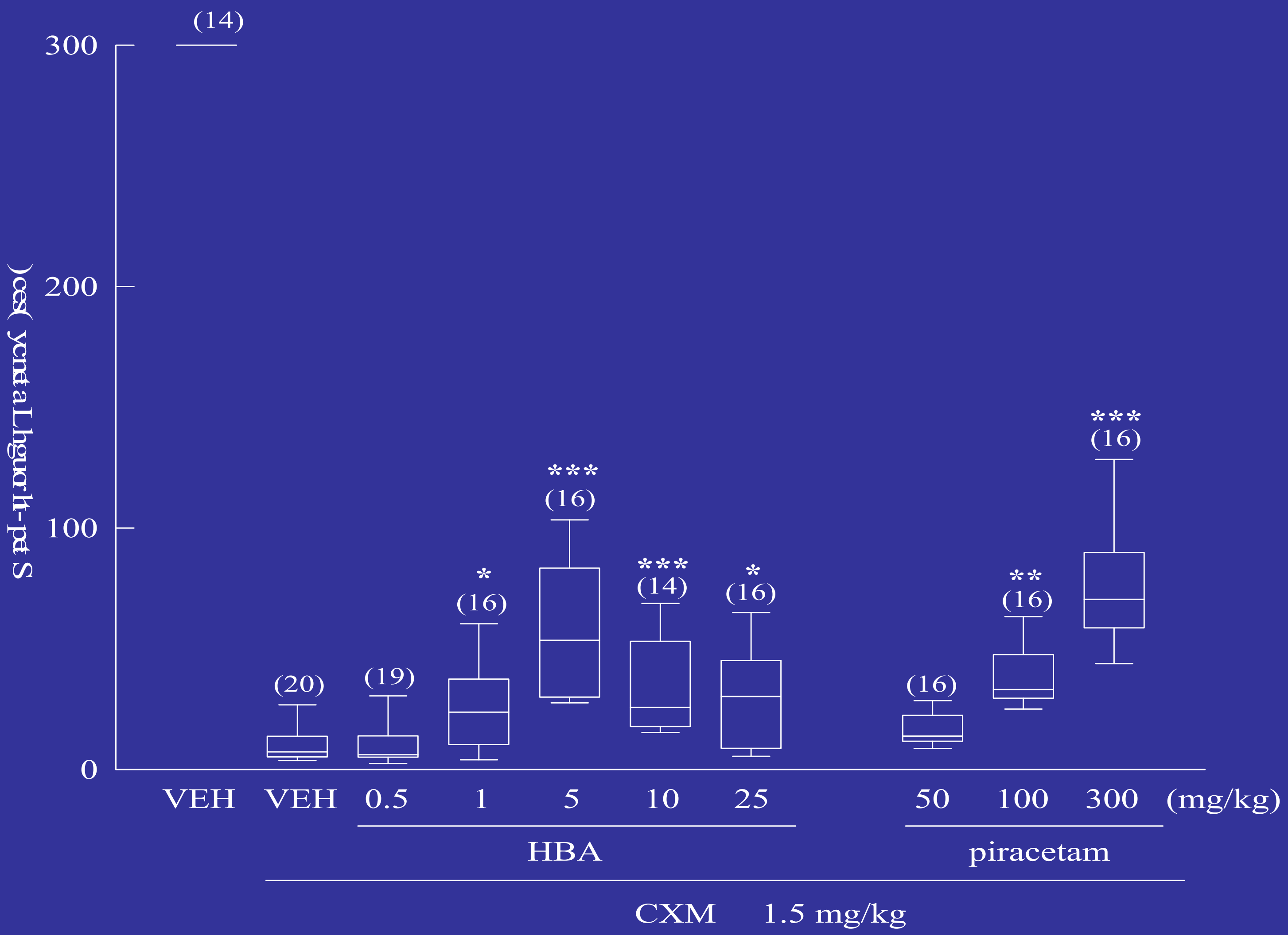


圖五、天麻苷元可延長被 PCA 縮短之明室滯留時間，且效果較 piracetam 為佳。

記憶鞏固與 cycloheximide

(Davis, Psychology Bulletin, 1984)

1. 蛋白質合成抑制劑，可抑制 mRNA 之轉錄過程
2. 約抑制腦內 80 % 之蛋白質合成
3. 造成記憶鞏固障礙及阻礙長期記憶之形成
4. 誘發退行性健忘（retrograde amnesia）

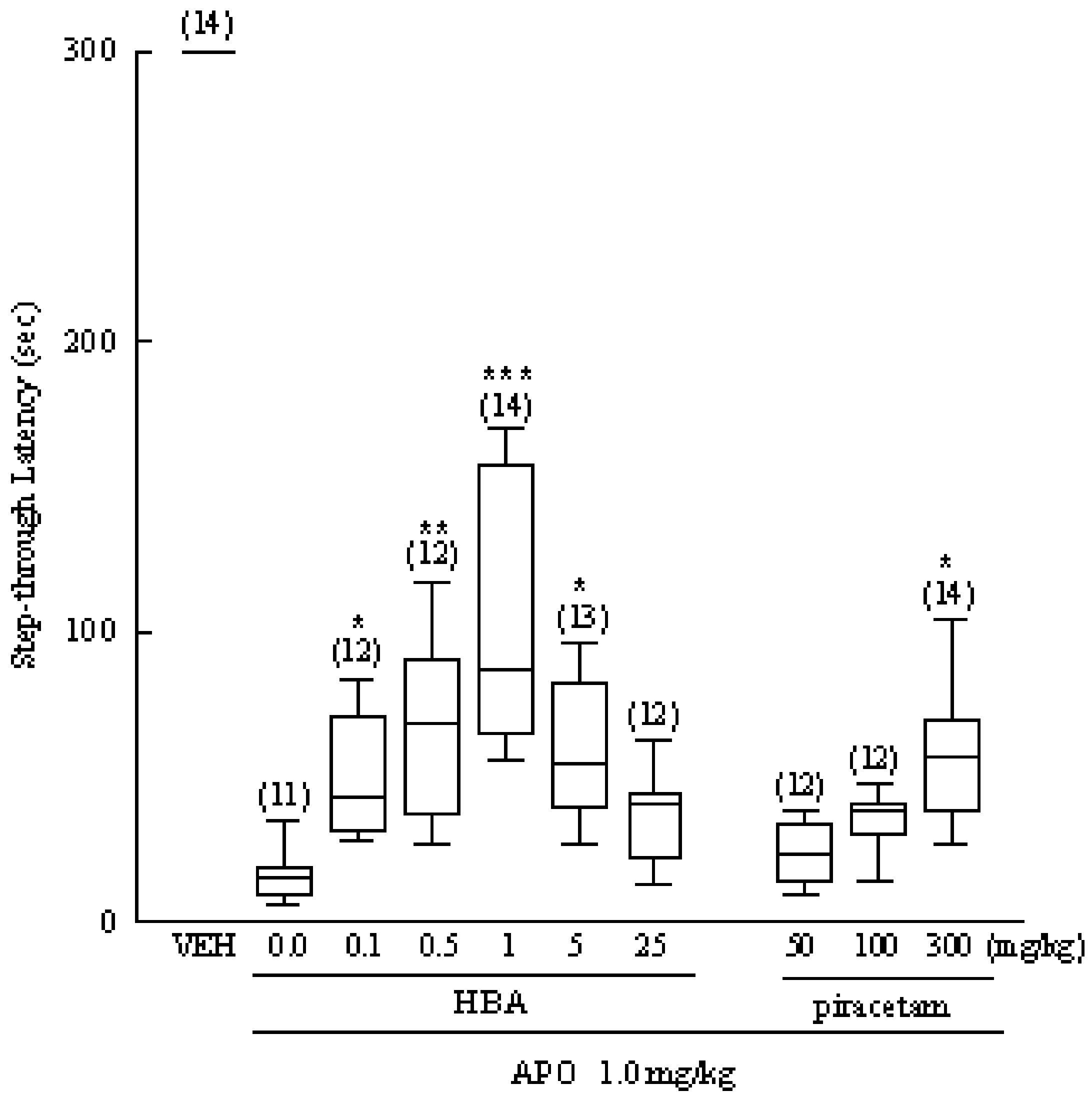


圖六、天麻苷元可延長被 CXM 縮短之明室滯留時間，且效果較 piracetam 為佳。

記憶再現與 Apomorphine

(Ichihara et al., Pharmacol Biochem Behav, 1988)

- Apomorphine
  - 低劑量（0.1 mg/kg），屬多巴胺 autoreceptor 致效劑，可減少多巴胺之釋出並增強鼷鼠之學習操作能力。
  - 高劑量（1 mg/kg），屬多巴胺突觸後接受器致效劑，使腦內 dopaminergic system 活化，造成記憶再現阻礙及退行性健忘（retrograde amnesia）。



圖七、天麻苷元可延長被 APO 縮短之明室滯留時間，且效果較 piracetam 為佳。

結論

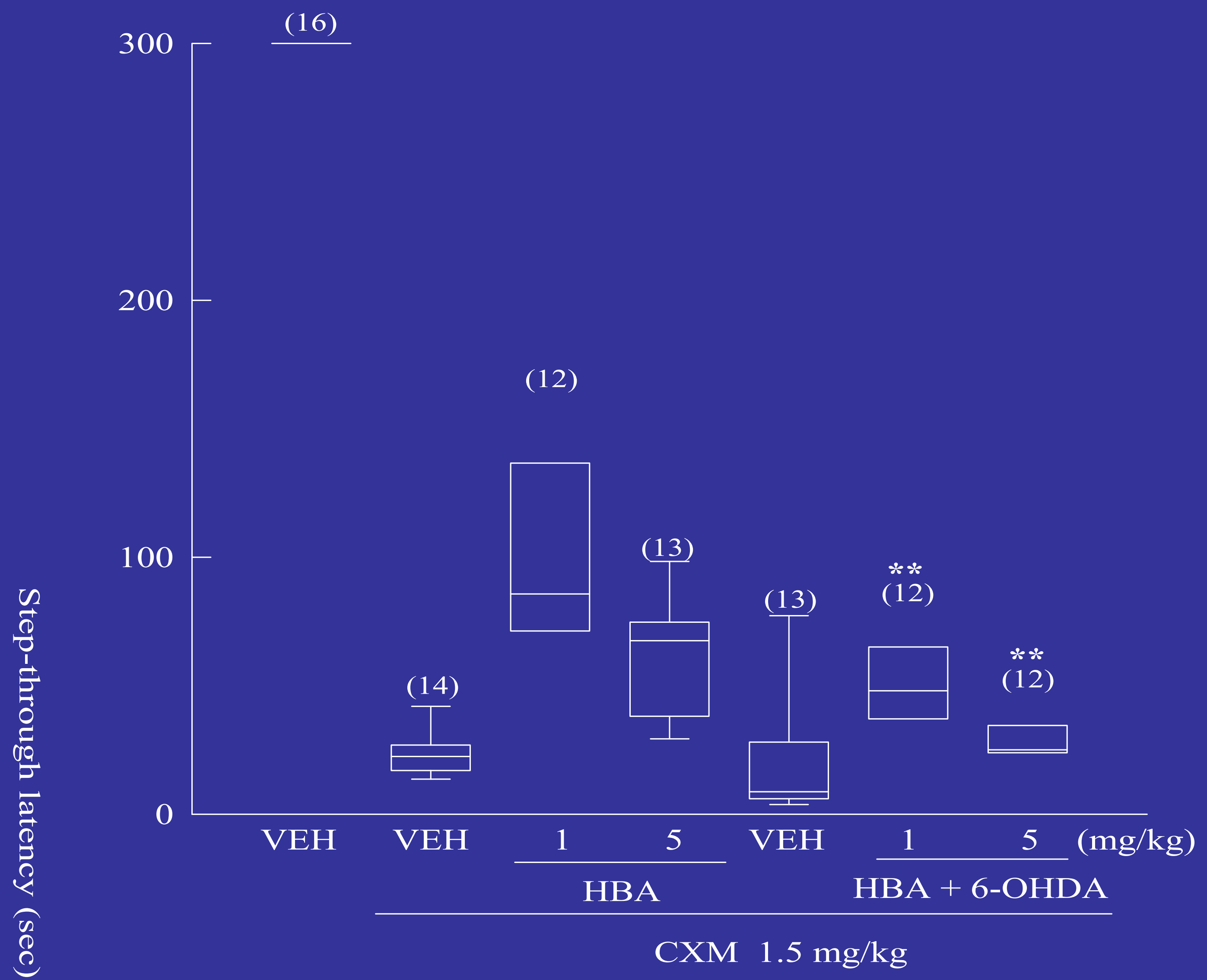
1. 天麻苷元可改善藥物誘發學習獲得障礙、記憶鞏固障礙及記憶再現障礙之作用

2. 天麻苷元之作用較正對照組 piracetam 為佳。

交感神經系統與學習記憶

- 交感神經截斷（Martinez et al. *Brain Research* 1982）

1. 神經毒素：6-OHDA （25 mg/kg， i.v.）
2. 可阻斷智能增進劑之作用
3. 顯示智能增進劑之作用必須經由活化交感神經系統

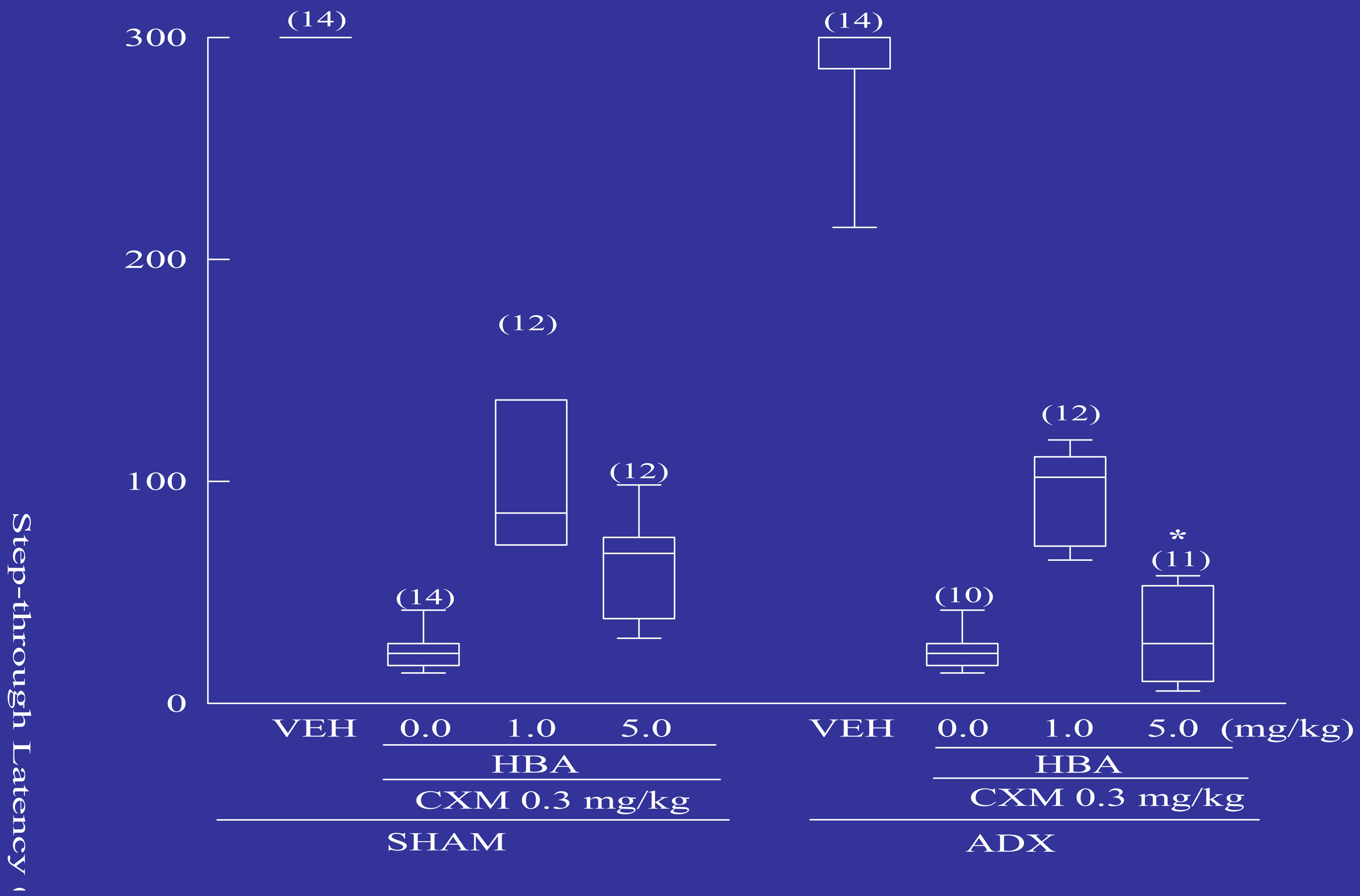


圖九、天麻苷元改善 CXM 誘發記憶鞏固障礙之作用可被周邊神經毒素 6-hydroxydopamine (6-OHDA) 所阻斷。

腎上腺切除與學習記憶

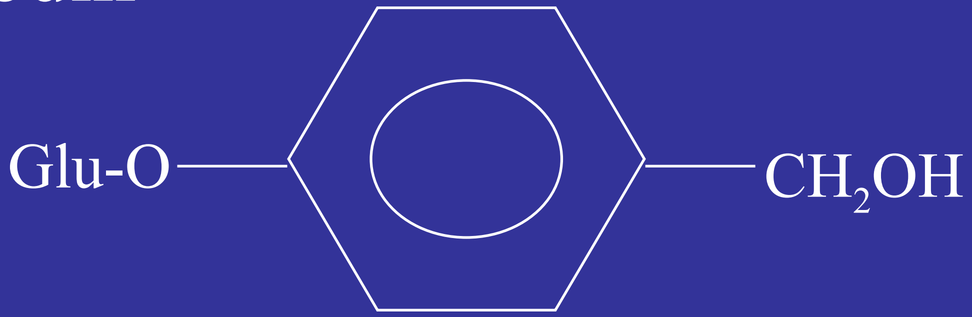
- 去除腎上腺（Hall & Gold *Physiol Behav* 1990）

  手術後 5 至 7 天，可阻斷智能增進劑之作用；顯示智能增進劑之作用必須經由促進腎上腺機能

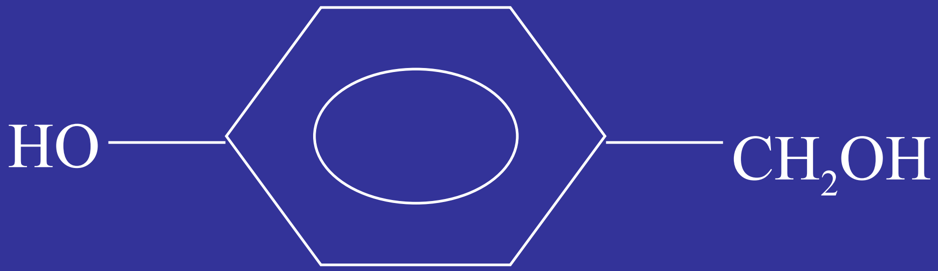


圖十、腎上腺切除可阻斷天麻苷元改善 CXM 誘發記憶鞏固障礙之作用。

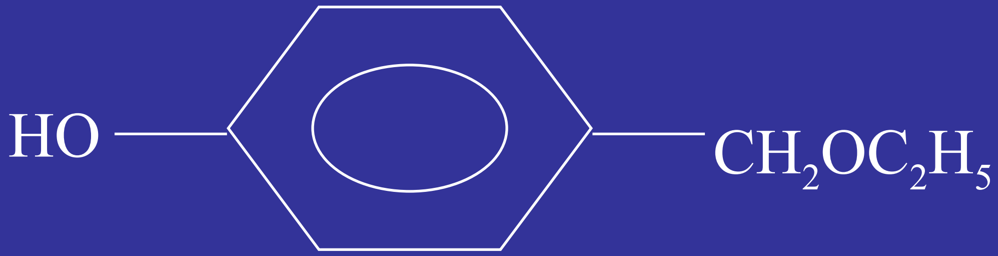
Gastrodin

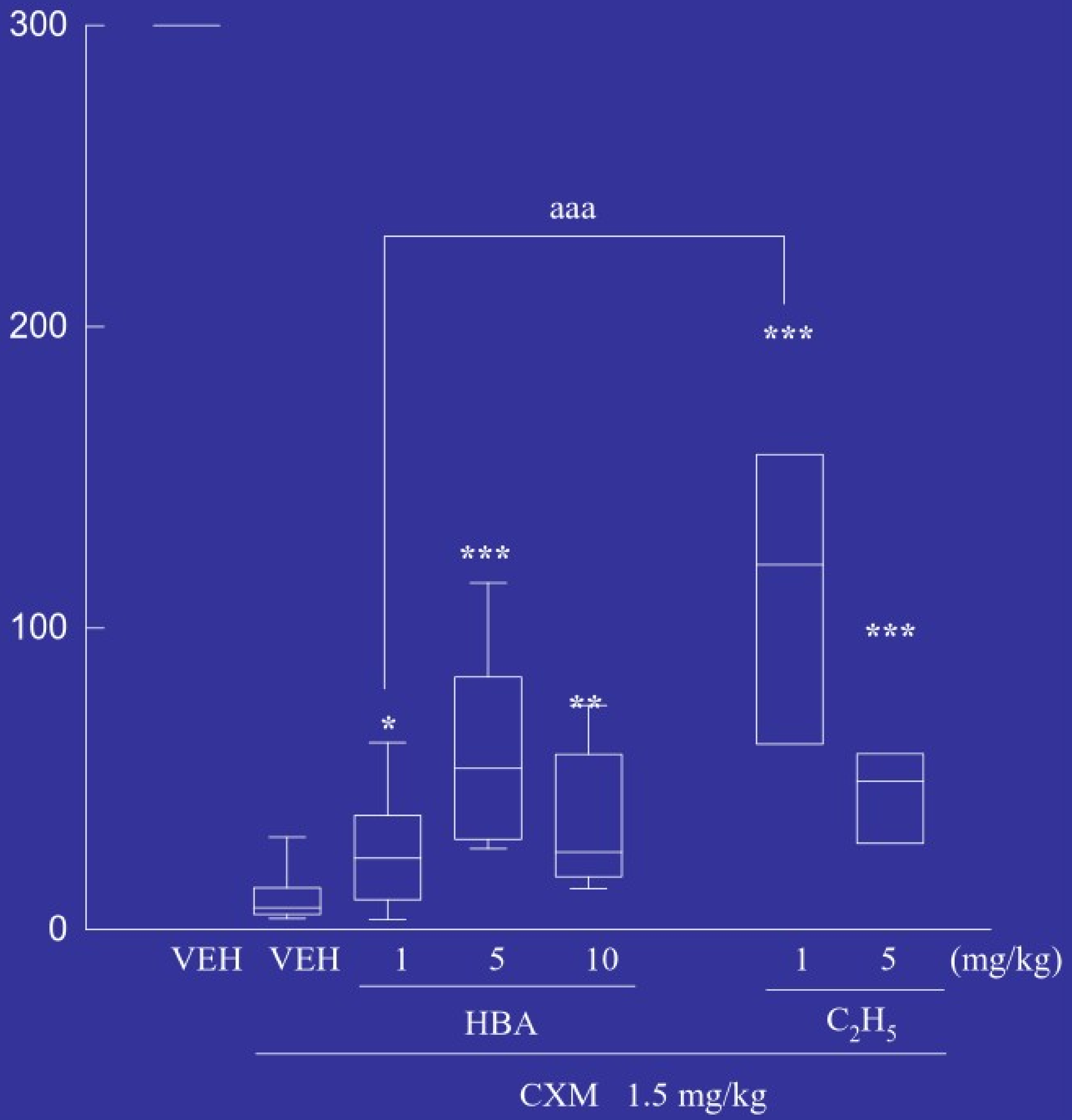


p-hydroxybenzyl alcohol



p-hydroxybenzyl ethylester




300
200
100
0
aaa
***
***
***
**
*
VEH
VEH
1
5
10
1
5
(mg/kg)
HBA
C2H5
CXM 1.5 mg/kg

人參配伍天麻每天一次連續給藥一週對東莨菪鹼誘發大鼠健忘症之作用

組別	口服劑量（g/kg）	明室滯留時間（秒）
正常組		> 300
東莨菪鹼組		16.9±0.3
東莨菪鹼組加預防組		
人參	0.5	48.8±7.5*
	1	122.5±12.4**
天麻	0.5	26.9±6.7
	1	86.1±13.3**
人參 0.5 加天麻 0.5		187.4±10.2***

結　論（四）

壹.　天麻苷元可改善藥物誘發學習獲得、鞏固及再現等障礙之作用，其作用機轉：

1. 活化中樞乙醯膽鹼神經系統及降低中樞血清緊素神經系統
2. 活化週邊神經系統
3. 活化腎上腺機能

貳.　天麻苷元之衍生物其藥效增強

註：14.Wu CR et al:Planta Medical.62(4),317-321.1996

15.Hsieh MT:Pharmacol Biochem Behav.60(2)337-343.1998.

智能增進方劑之開發與研究

中國醫藥大學　　中國藥學研究所

謝 明 村

益智方劑(補益劑)

壹. 中藥之臨床用藥特色在於方劑之配伍運用

1. 君臣佐使的處方用藥方法
2. 七情合和的處方用藥方法

貳. 補益劑

1. 補氣劑：補中益氣湯、四君子湯
2. 補血劑：歸脾湯、四物湯
3. 補陽劑：天王補心湯、腎氣丸、右歸丸
4. 補陰劑：六味地黃丸、左歸丸

補中益氣湯

壹. 組成：黃耆、人參、白朮、炙甘草、當歸、陳皮、柴胡

貳. 現代藥理

1. 對實驗性脾虛證有改善作用
2. 抗腫瘤
3. 增強免疫力
4. 增強精子活動力
5. 抗放射線損傷作用

歸脾湯（濟生方）

壹. 組成：白朮、黃耆、茯神、龍眼肉、酸棗仁、人參、木香　、炙甘草

貳. 主治：思慮過度

參. 現代藥理

1. 抗貧血作用
2. 增強免疫力作用
3. 鎮靜作用

天王補心丹(攝生秘剖)

壹. 組成：生地、麥冬、天冬、當歸、五味子、柏子仁、酸棗仁、人參、丹參、玄參、白茯苓、遠志、桔梗

貳. 主治：陰虛血少、心失所養、虛煩少寐

參. 現代藥理

1. 對實驗心肌梗塞有保護作用
2. 安神作用

六味地黃丸

壹. 組成：熟地黃、山茱萸、山藥、茯苓、澤瀉及丹皮

貳. 方義：

1. 君藥：熟地，滋腎填精
2. 臣藥：山茱萸及 山藥，補益脾肝腎而固精
3. 佐藥：茯苓滲脾濕、澤瀉輕腎火及丹皮瀉肝火

參. 現代藥理研究：具抗衰老及抗氧化之作用【孫淑英(北京中醫藥大學學報, 1994)】

補益劑每天一次連續給藥一週對東莨菪鹼誘發大鼠健忘症之作用

組別	口服劑量（g/kg）	明室滯留時間（秒）
正常組		＞300
東莨菪鹼組		17.2±0.3
東莨菪鹼組加預防組		
補中益氣湯組	0.1	16.5±0.2
	1	183.6±9.6***
歸脾湯	0.1	18.3±2.3
	1	47.8±4.0**
天王補心丹	0.1	78.6±5.1**
	1	184.7±17.8***
六味地黃丸	0.1	36.8±4.2*
	1	142.5±13.5***

記憶鞏固與 cycloheximide

(Jodar et al., *Jpn J Pharmacol,* 1995)

1. Cycloheximide 抑制腦內 80 % 之蛋白質合成

2. 造成記憶鞏固障礙；阻礙長期記憶之形成及誘發退行性健忘（retrograde amnesia）

補益劑每天一次連續給藥一週對 cycloheximide 誘發大鼠健忘症之作用

組別	口服劑量（g/kg）	明室滯留時間（秒）
正常組		＞300
Cycloheximide 組		13.2±0.6
Cycloheximide 組加預防組		
補中益氣湯組	0.1	16.5±0.2
	1	66.6±1.1**
歸脾湯	0.1	101.4±3.8***
	1	198.8±2.5***
天王補心丹	0.1	75.8±5.7**
	1	162.7±15.9***
六味地黃丸	0.1	58.6±8.7**
	1	136.9±10.8***

結論

壹．中藥之運用極致在方劑配伍：補益類中藥以天麻及人參對於進行性健忘之預防效果較佳，且當兩者配伍使用效果更佳

貳．不同補益劑有其不同之適用範圍：

1. 補中益氣湯預防進行性健忘效果較佳
2. 歸脾湯及加味歸脾湯預防退行性健忘效果較佳
3. 天王補心丹及六味地黃丸對上述兩類健忘症均有明顯之預防效果

總　結

方劑名	記憶過程	健忘症預防效果
補中益氣湯	學習獲得	進行性健忘
歸脾湯	記憶鞏固	退行性健忘
天王補心丹	學習獲得 記憶鞏固	進行性健忘 退行性健忘
六味地黃丸	學習獲得 記憶鞏固	進行性健忘 退行性健忘

現有研究成果〈1〉

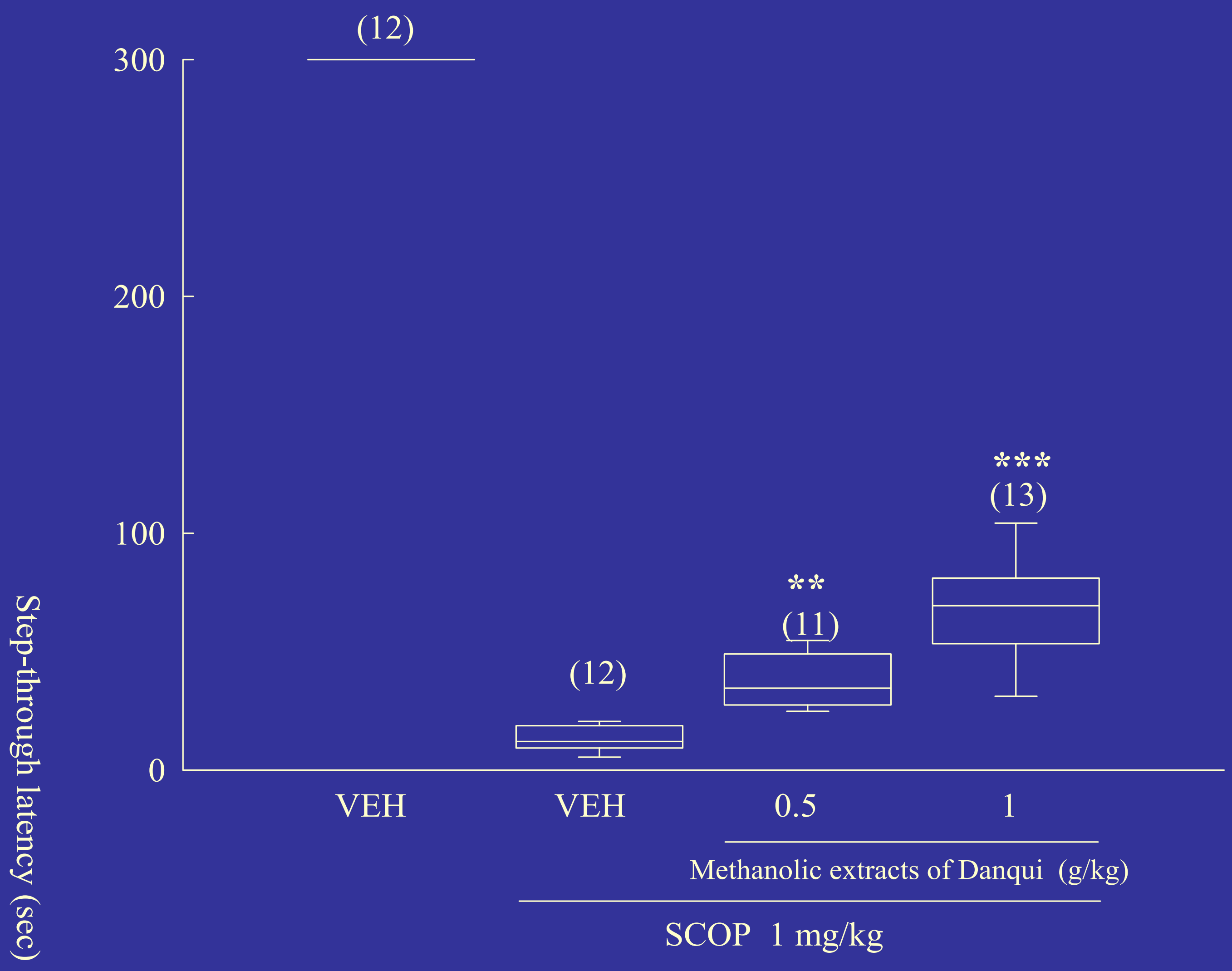
- 發現下列中藥及其活性成分具智能增強作用
  - 天麻 ⇨ *p*-hydroxybenzyl alcohol
  - 人參 ⇨ Rb_1, Re & Rg
  - 葛根 ⇨ puerarin
  - 當歸 ⇨ butylidenephthalide & ferulic acid
  - 地黃 ⇨ catalpol
  - 補骨脂 ⇨ psoralen
  - 五味子、牛膝、何首烏

現有研究成果〈2〉

- 發現下列中藥方劑具智能增強作用
  - 六味地黃丸
  - 補中益氣湯
  - 歸脾湯
  - 天王補心丹
  - 定志丸

補益劑之智能增進劑

1. 共同組成有當歸及黃耆
2. 加味歸脾湯之作用強於歸脾湯
   - 加味歸脾湯，除歸脾湯組成，另添加當歸及遠志
   - 當歸加遠志亦具增強記憶之作用



圖三、當歸甲醇粗抽物改善 SCOP 誘發學習獲得障礙之作用

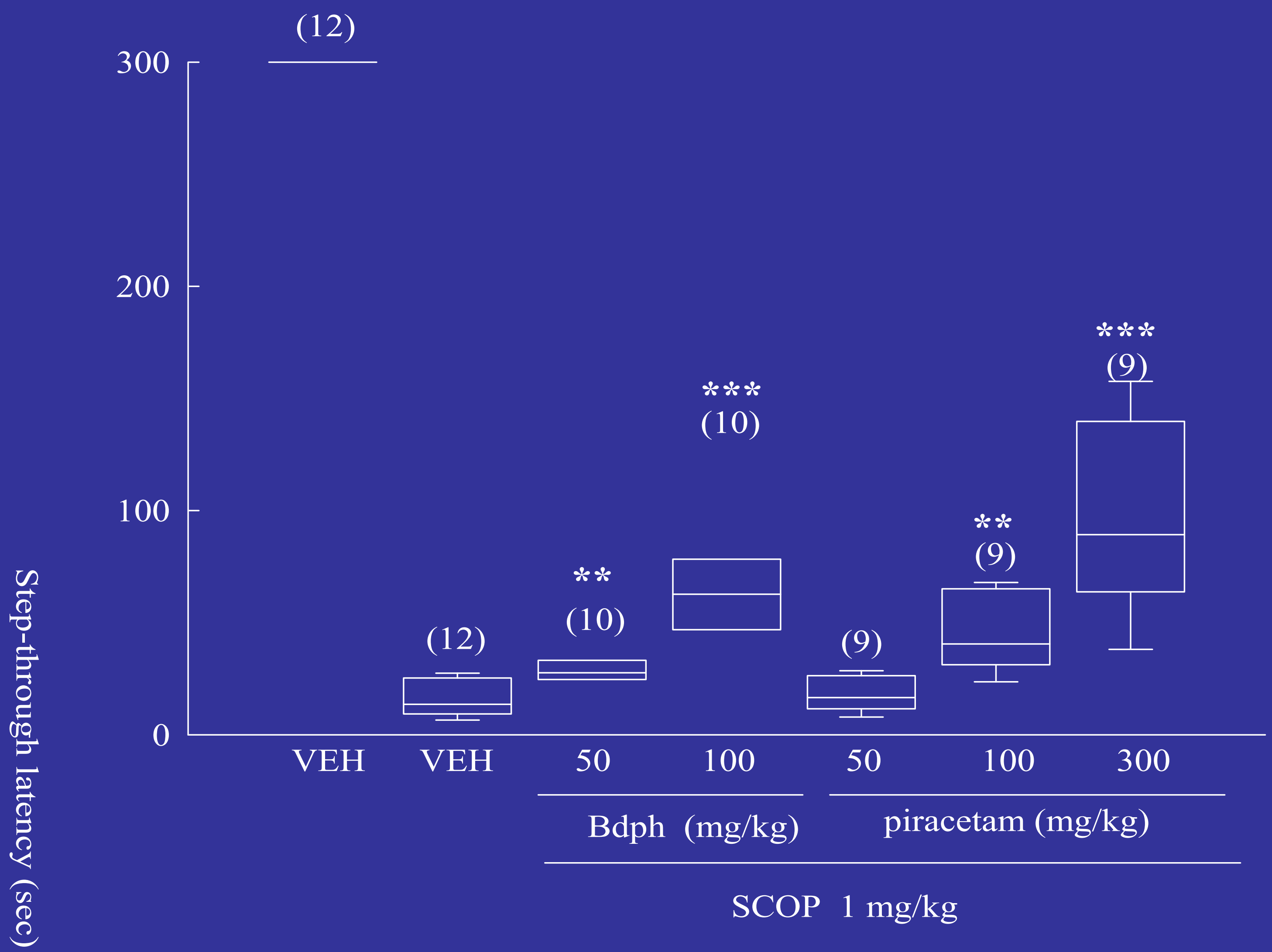
n-Butylidenephthalide(Bdph)

壹．為當歸揮發油成分之一，含量在 0.09~0.15 %

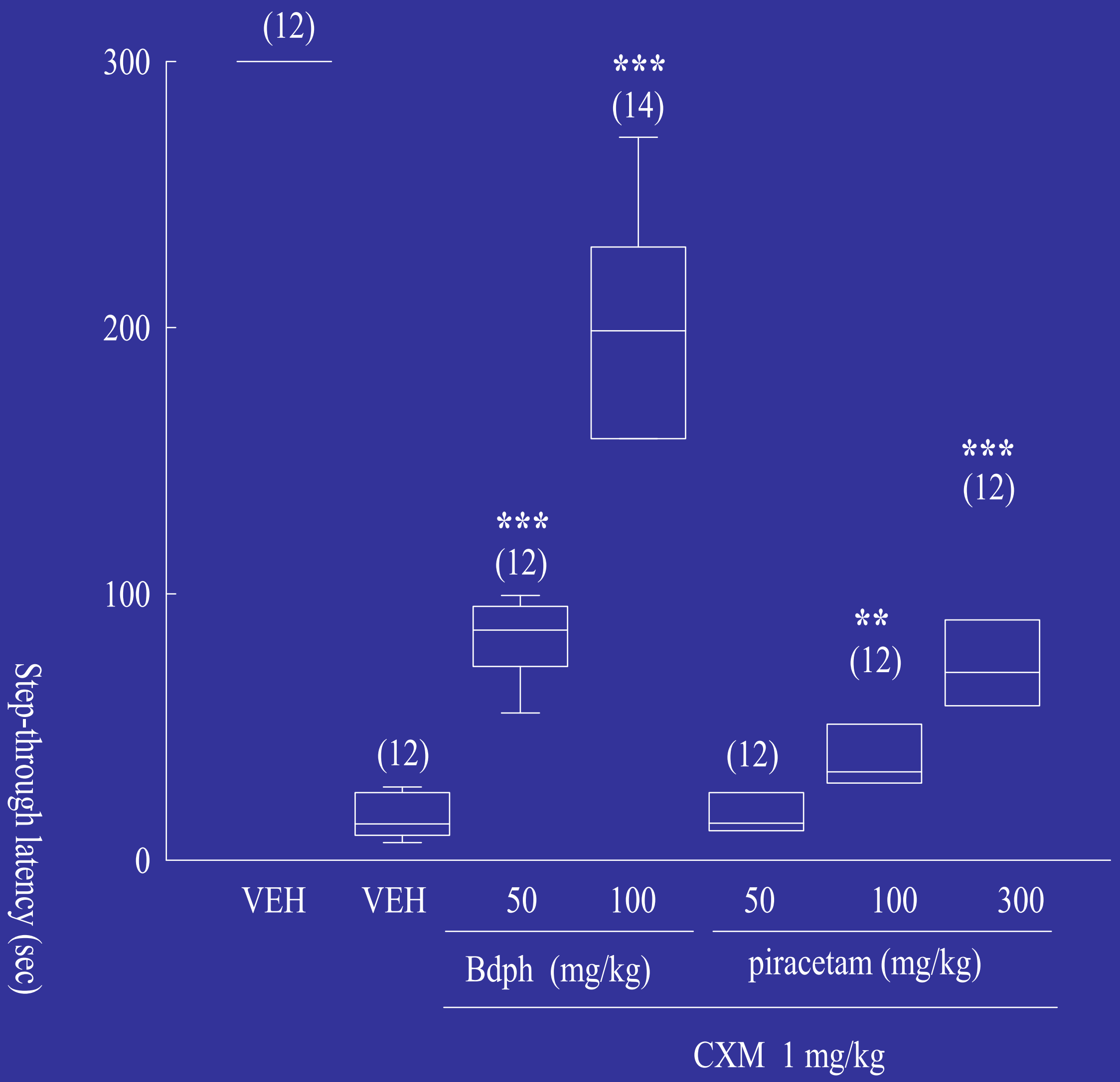
貳．藥理活性 (Ko *et al*., 1994-1998)

1. 改善腦部血液循環
2. 增加腦血流量及抗氧化
3. 清除自由基
4. 抗痙攣作用

n-Butylidenephthalide 結構式



圖四、 Bdph 改善 SCOP 誘發學習獲得障礙之作用



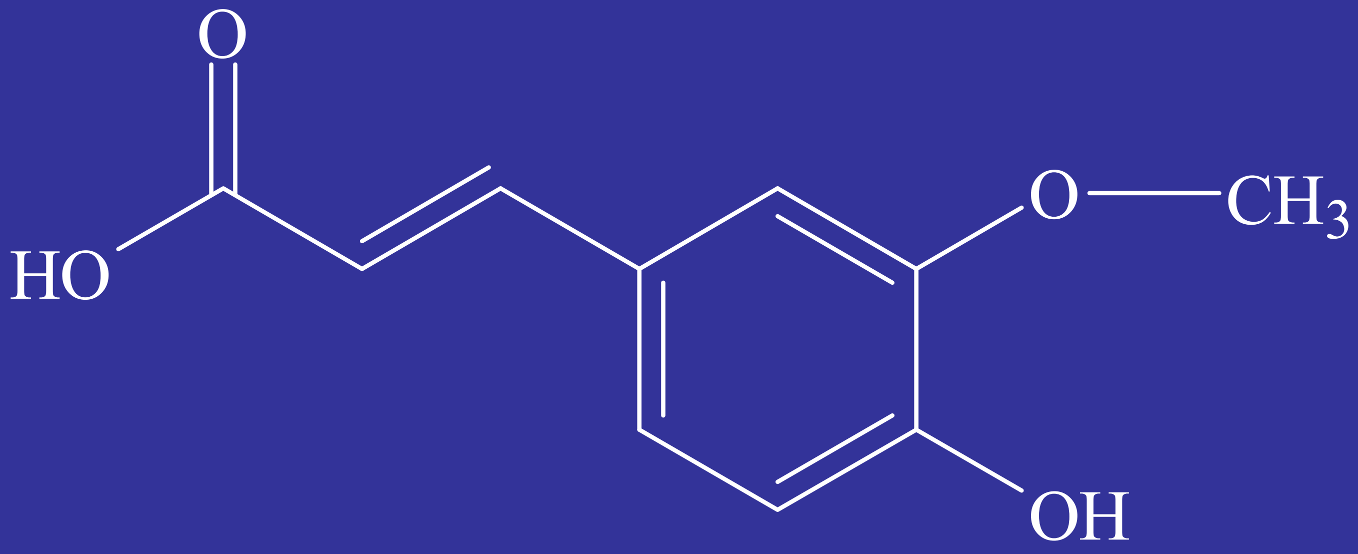
圖五、 Bdph 改善 CXM 誘發記憶鞏固障礙之作用

Ferulic acid (FA)

壹. 為當歸非揮發性效成分之一，含量在 0.03 %以上

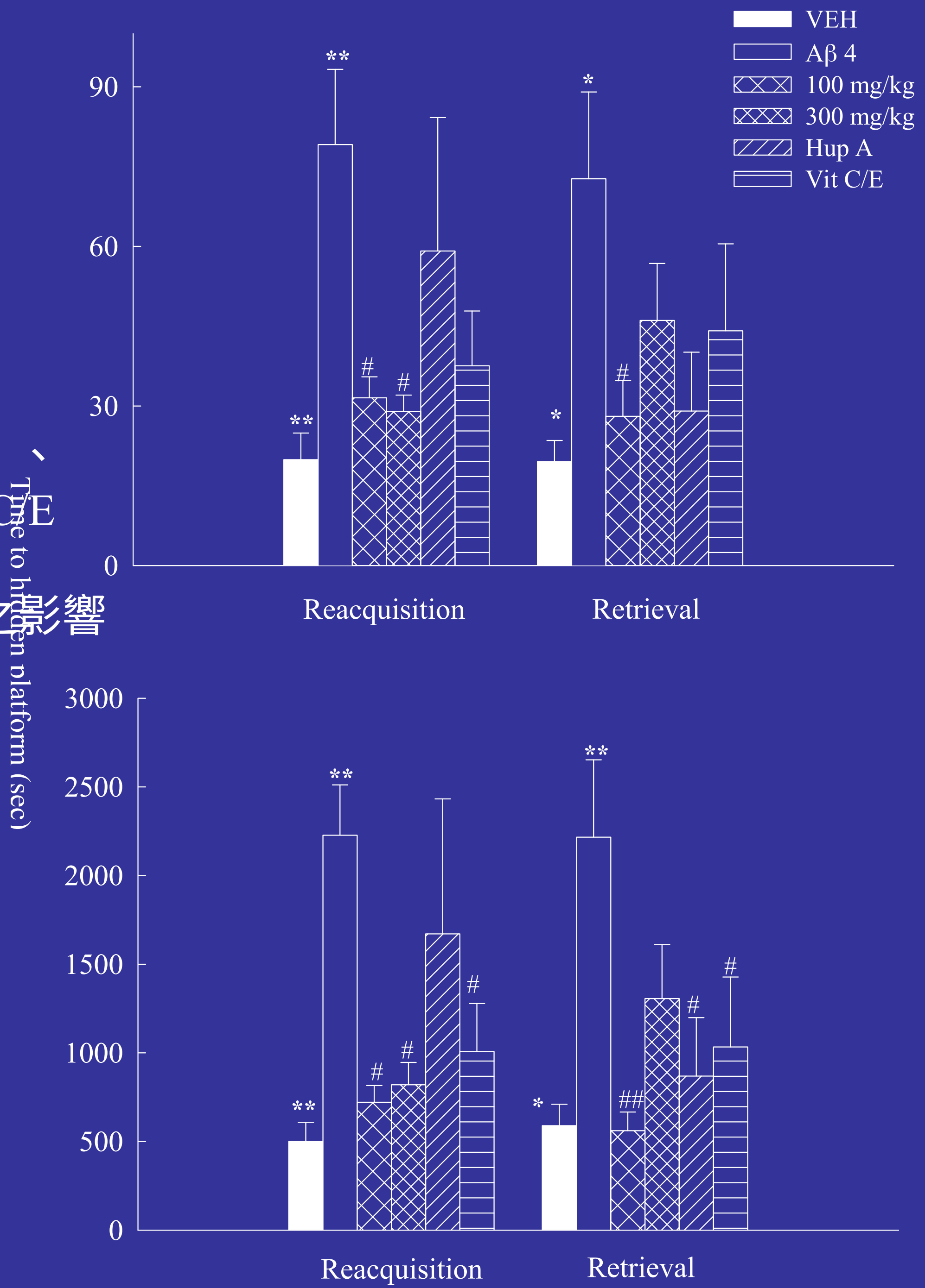
貳. 藥理活性 (Ko *et al*., 1994-1998)

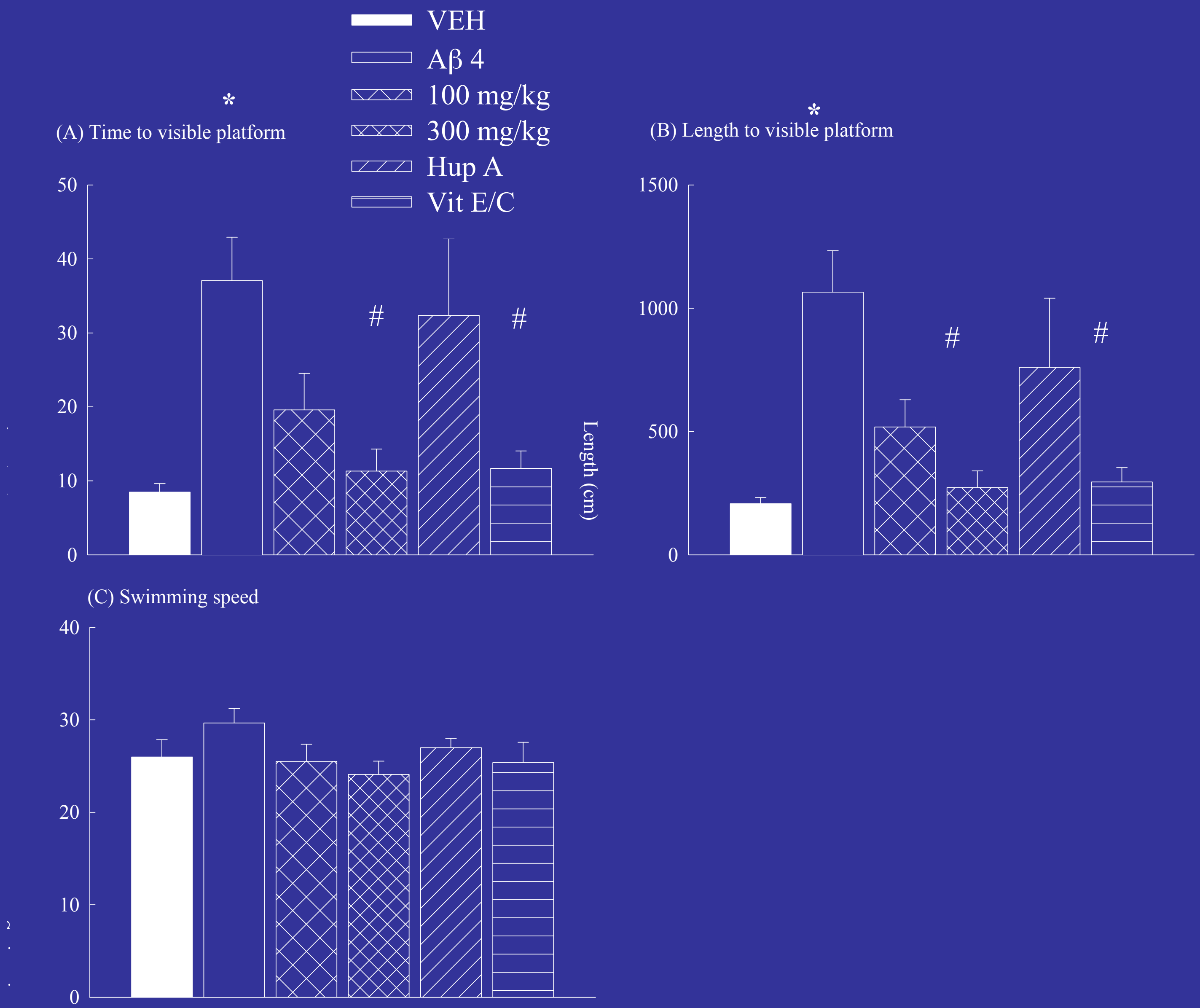
1. 抗氧化作用
2. 抗發炎作用
3. 對免疫之作用
4. 神經保護作用



ferulic acid

圖五　阿魏酸（100、300 mg/kg）、石杉鹼甲（0.2 mg/kg）、Vitamin C/E 對 amyloid β peptide-(1-40) 誘發阿茲海默症大鼠工作記憶障礙之影響





圖六、阿魏酸對 amyloid b peptide(1-40) 誘發記憶障礙
大鼠水迷宮非空間性之影響

結　論

- *n*-Butylidenephthalide 為當歸改善學習記憶之油溶性活性成分，可增加學習獲得及記憶鞏固能力
- 阿魏酸可改善類澱粉樣蛋白誘發擬似阿茲海默症大鼠之被動迴避、水迷宮學習記憶能力障礙

補陰劑 ·補陽劑

壹． 六味地黃丸（ 補陰劑 ） 及腎氣丸（ 補陽劑 ）

之主藥為地黃

六味地黃丸： 地黃滋腎陰、生血生精為君藥

腎氣丸 ： 地黃滋陰補腎為君藥

貳． 地黃之主成分為梓醇（catalpol, CAT）

地黃成分 catalpol 之分離流程

地黃
Rehmannia glutinosa

↓ 甲醇抽取

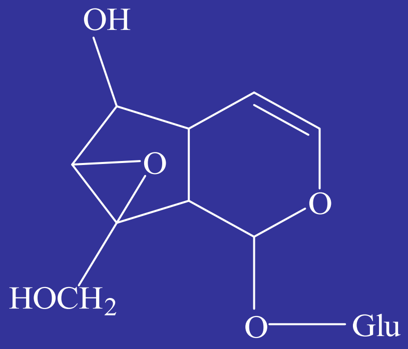
地黃甲醇粗抽物

水溶解再以正丁醇萃取

地黃正丁醇層萃取物	地黃水層萃取物

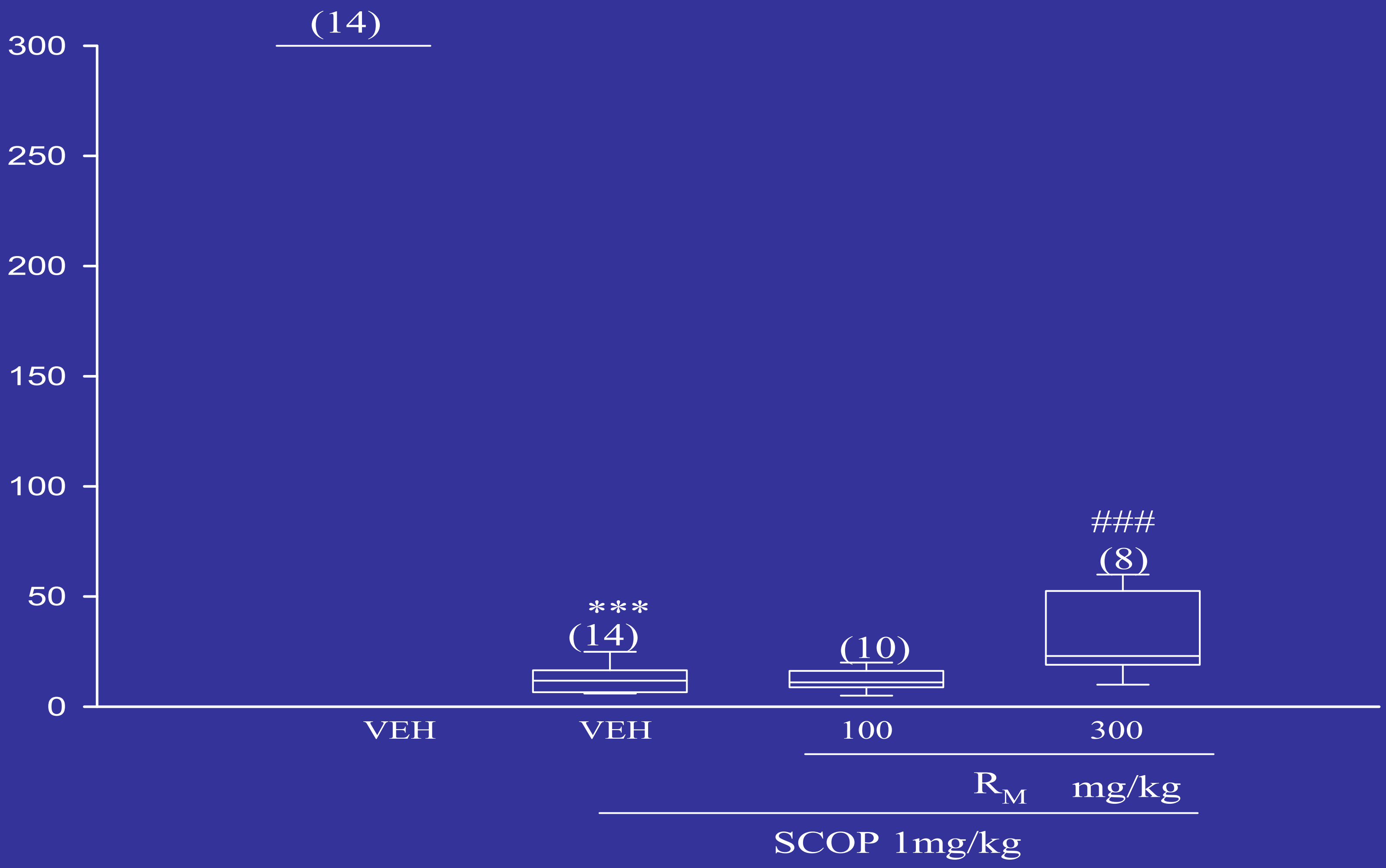
↓ 層析分離

Catalpol



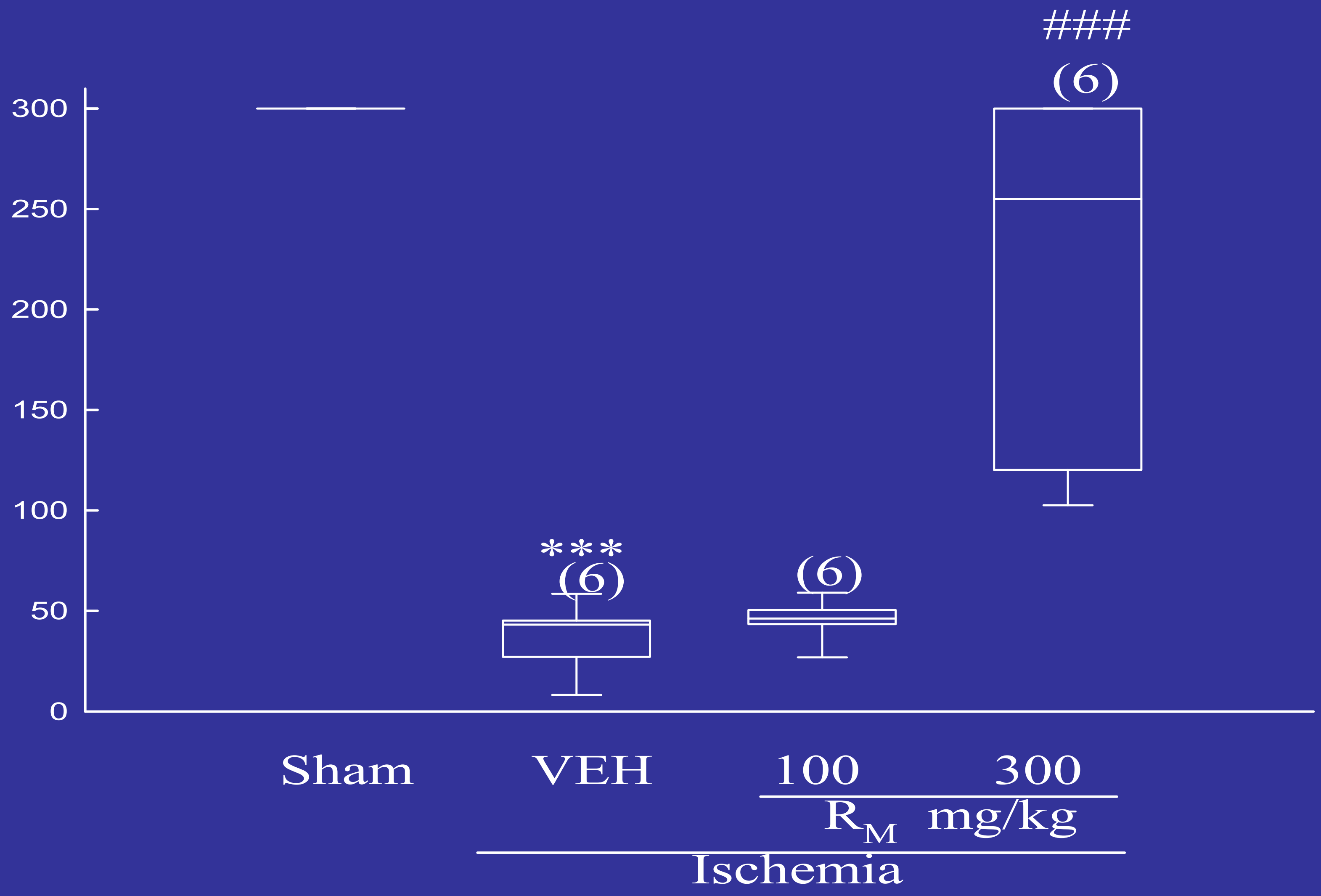
環烯醚萜苷

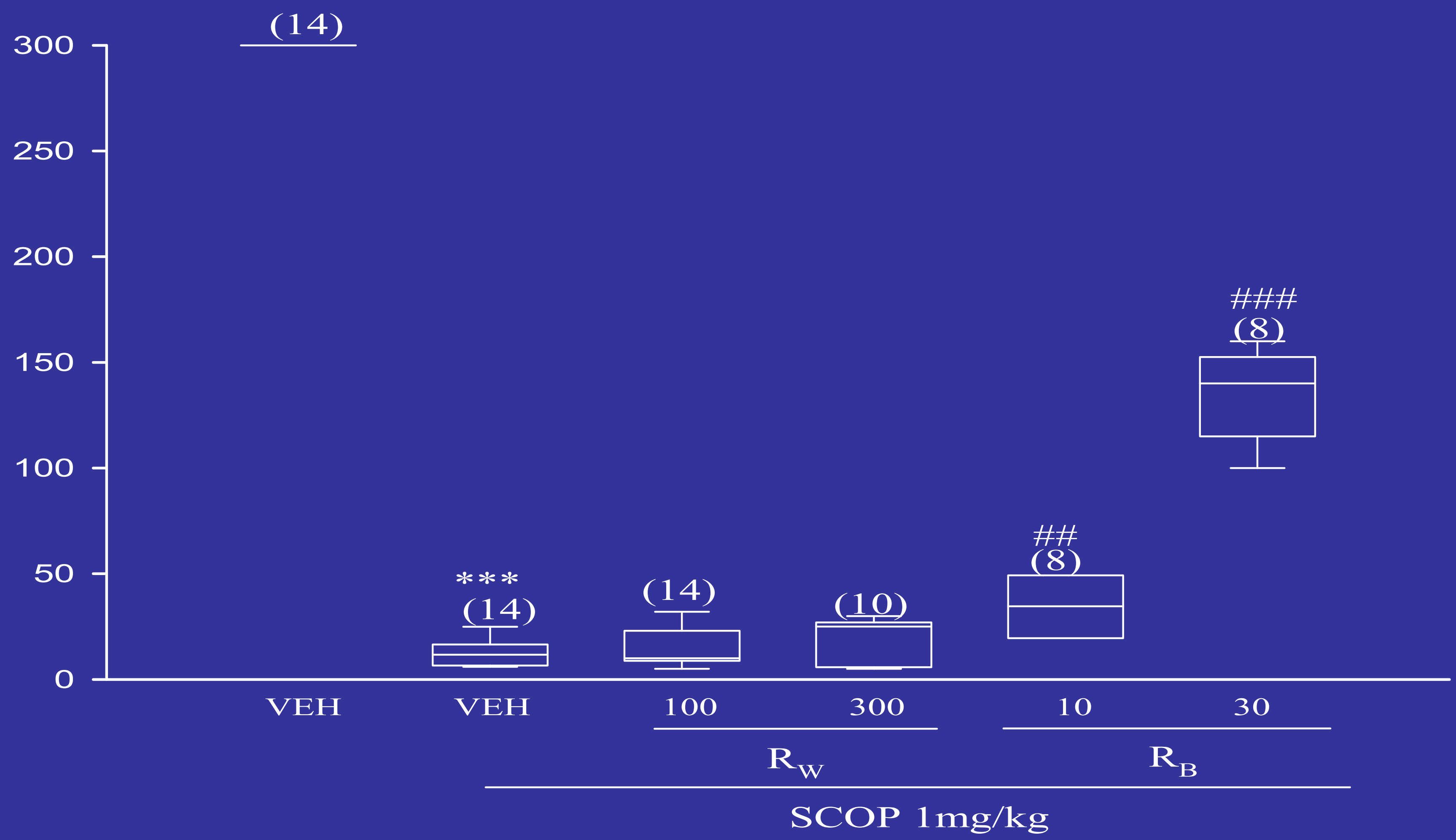
地黃



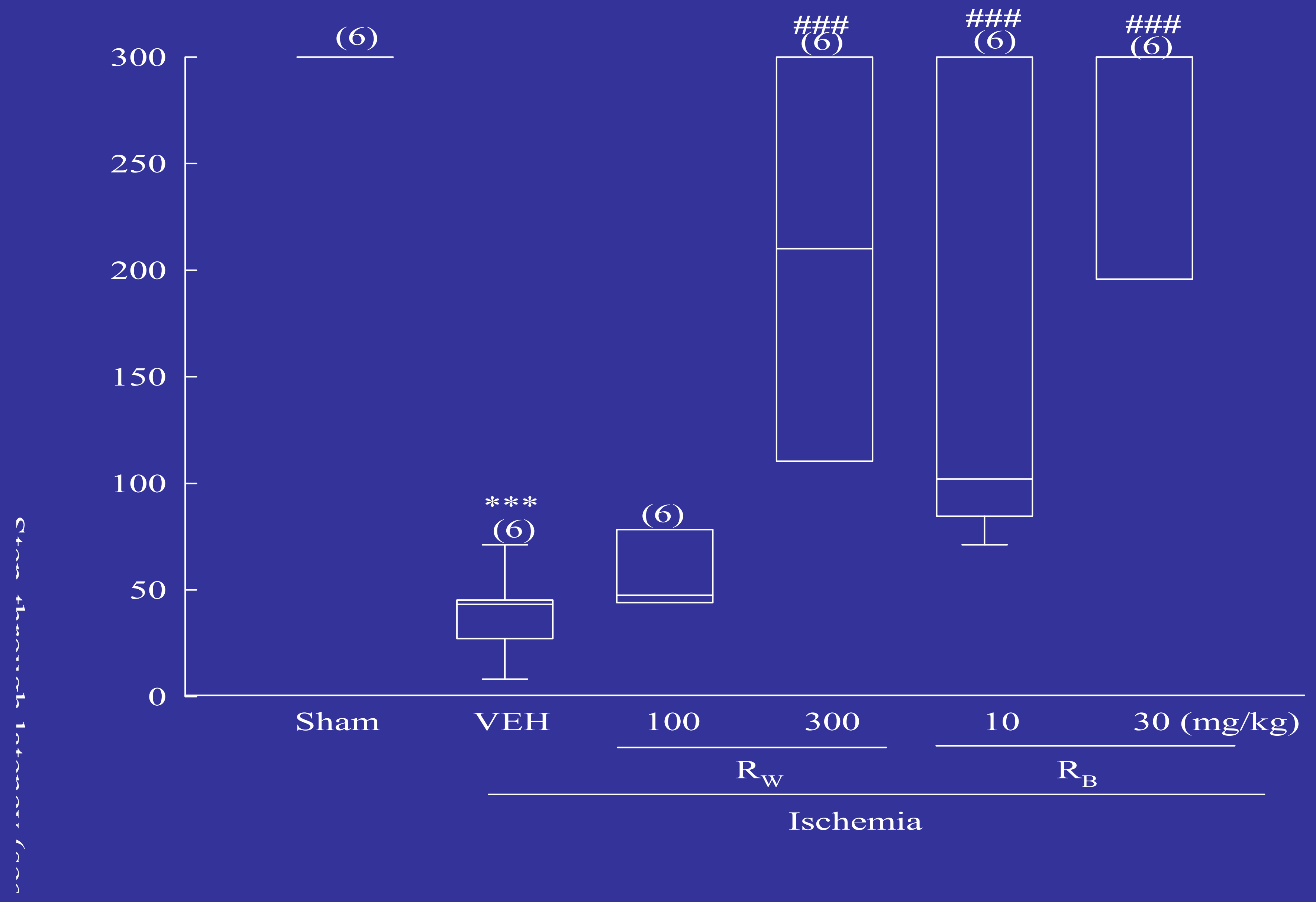
(14)
300
250
200
150
100
50
0
***
(14)
(10)
###
(8)
VEH
VEH
100
300
RM mg/kg
SCOP 1mg/kg

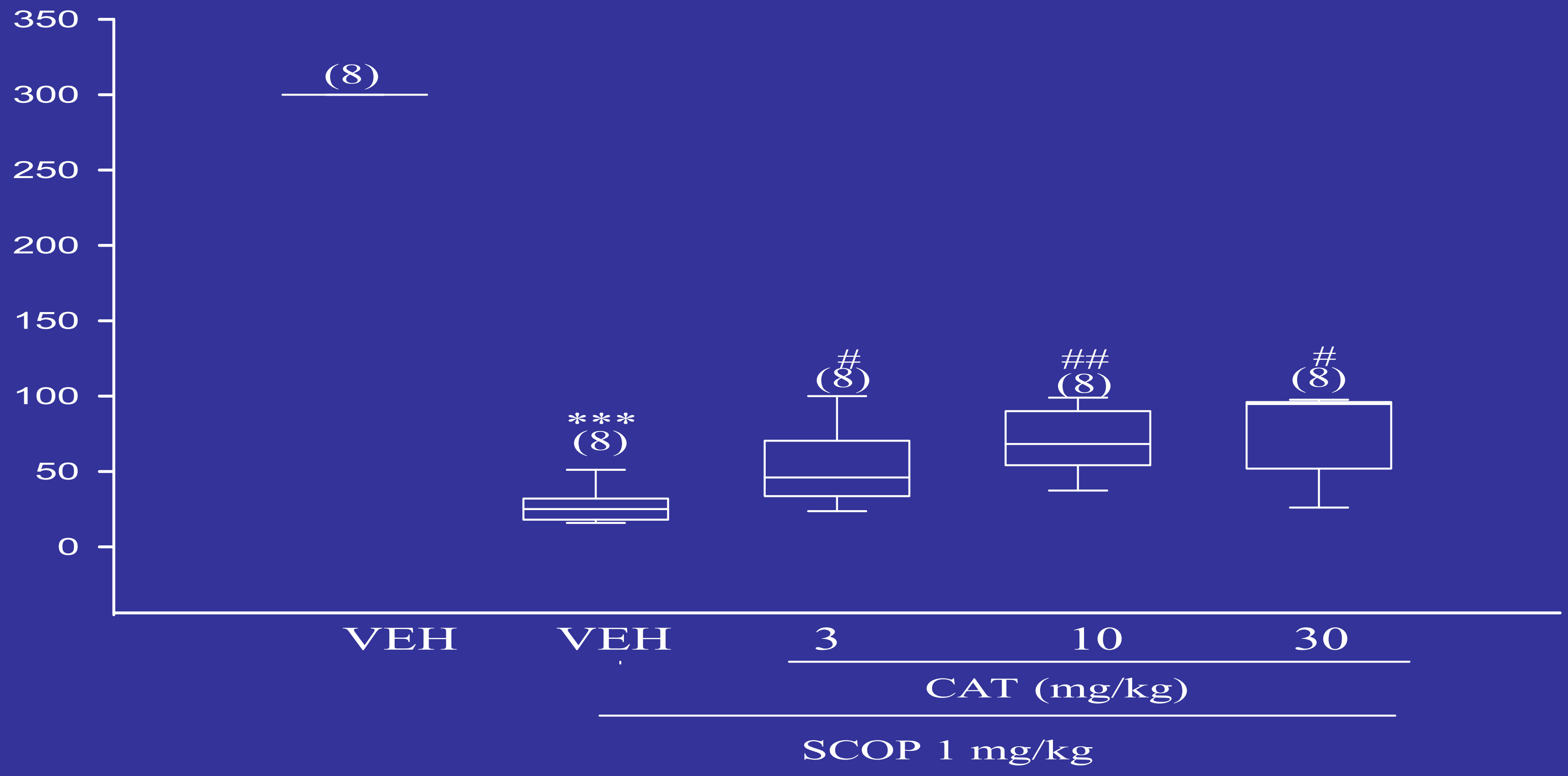
地黃

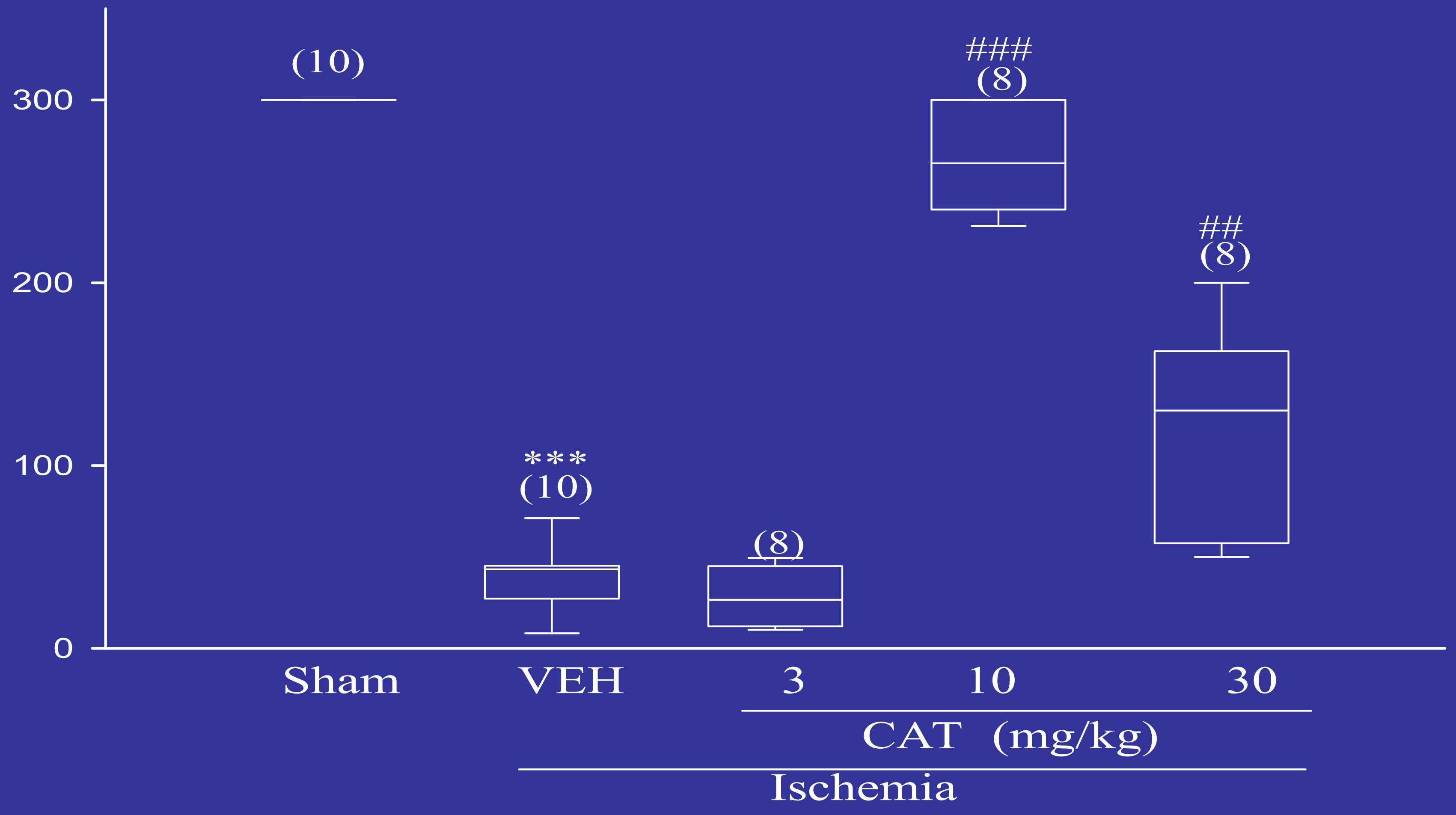




300
250
200
150
100
50
0
(14)
***
(14)
(14)
(10)
##
(8)
###
(8)
VEH
VEH
100
300
10
30
R_W
R_B
SCOP 1mg/kg

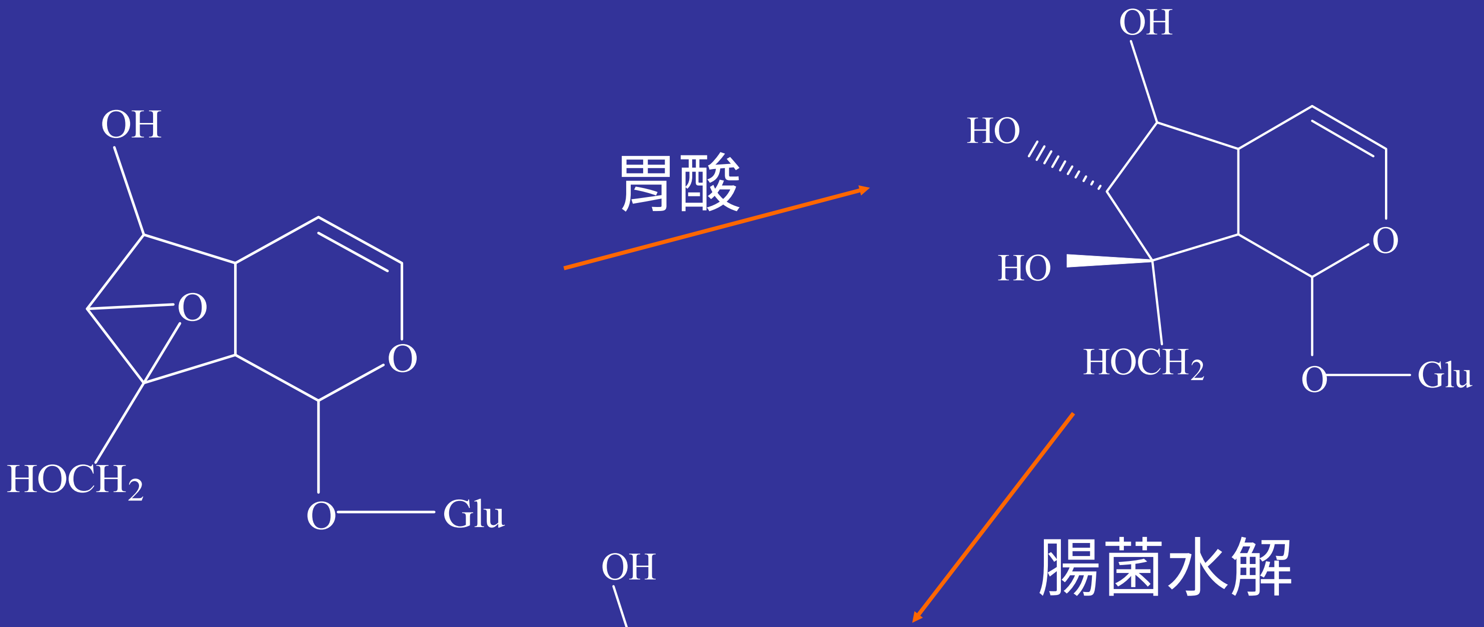

0
50
100
150
200
250
300
(6)
***
(6)
(6)
###
(6)
###
(6)
###
(6)
Sham
VEH
100
300
10
30 (mg/kg)
R_W
R_B
Ischemia

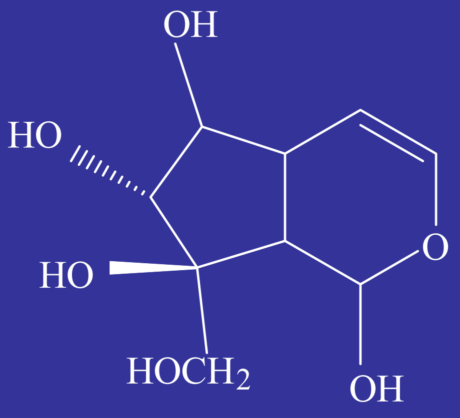

350
300
250
200
150
100
50
0
(8)
***
(8)
#
(8)
##
(8)
#
(8)
VEH
VEH
3
10
30
CAT (mg/kg)
SCOP 1 mg/kg



300
200
100
0
(10)
###
(8)
##
(8)
***
(10)
(8)
Sham
VEH
3
10
30
CAT (mg/kg)
Ischemia

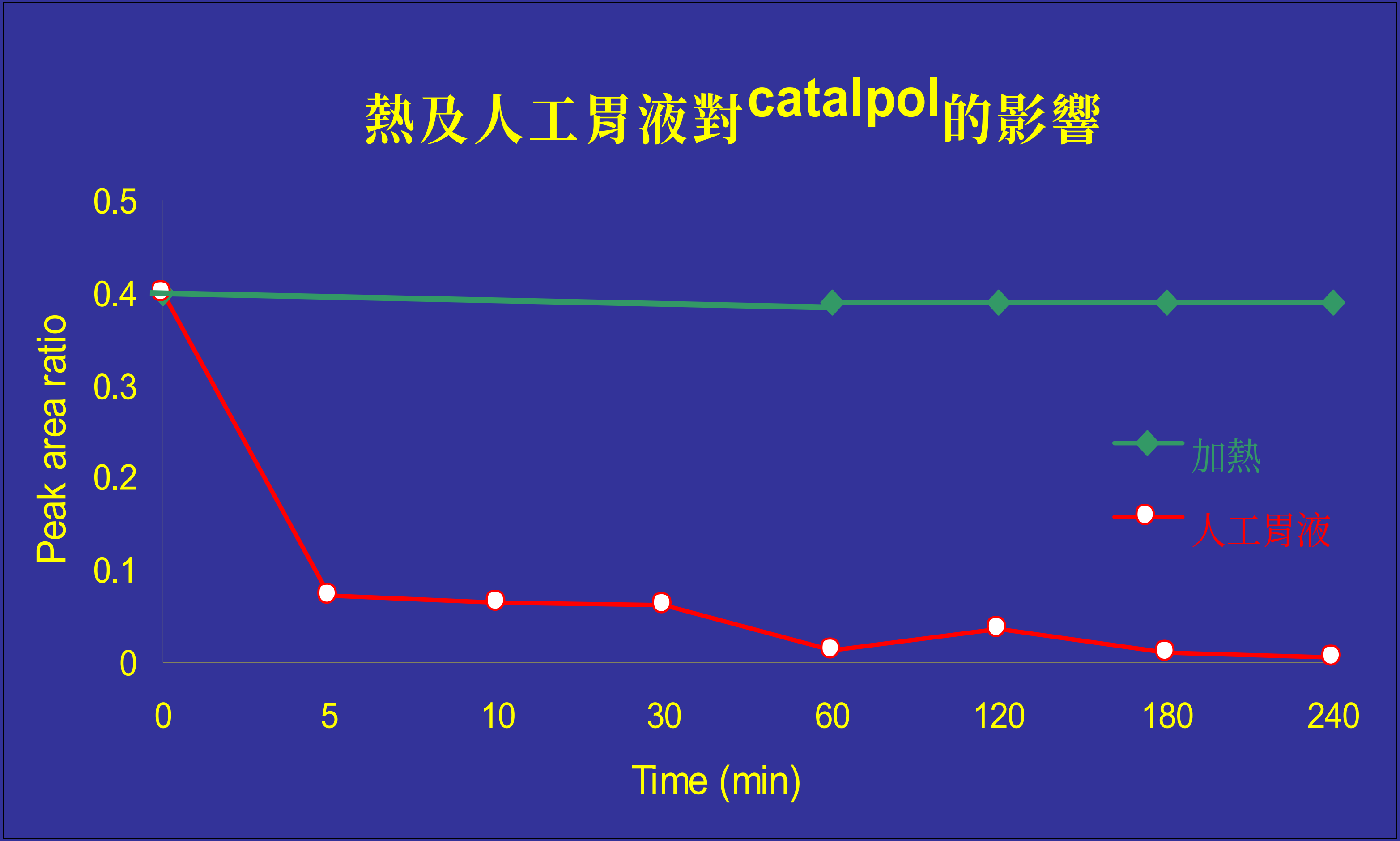
Catalpol 之代謝





1. Catalpol: epoxide, Glu.. 烴基高極性，易溶於水
2. Epoxide 環於酸中開環形成 diol
3. CAT 及其代謝物，無法於 GI 吸收

熱及人工胃液對 catalpol 的影響



地黃成分 catalpol 對痴呆大鼠腦部單胺濃度變化之影響

		Cortex			Hippocampus		
		NE	DA	5-HT	NE	DA	5-HT
Ischemia	Vehicle	⇩	⇧⇧	-	⇩	⇧	-
	catalpol	↑	-	-	↑	-	-
Aβ1-40	Vehicle	⇩	⇧	-	⇩	⇧	-
	catalpol	↑	↓	-	↑	↓	-

結　論（三）

一．梓醇（catalpol）對 Scop 、腦缺血、及類澱粉樣蛋白等所造成被動迴避、或水迷宮參考記憶障礙具改善作用，其作用機轉與降低腦部海馬迴與皮質 DA 之濃度、提升 NE 之濃度有關。

二．梓醇及其代謝物無法使胃腸道吸收進入體內，其於體內真正之吸收途徑有待更進一步研究。

何首烏

- 蓼科植物 Polygonum multiflorum Thunb. 的根
- 功效：養血滋陰
- 中醫用於頭昏目眩、肝腎陰虛、鬚髮早白、腰膝痠軟
- 現代藥理：降血脂、延緩衰老、保肝
- 成分為 emodin

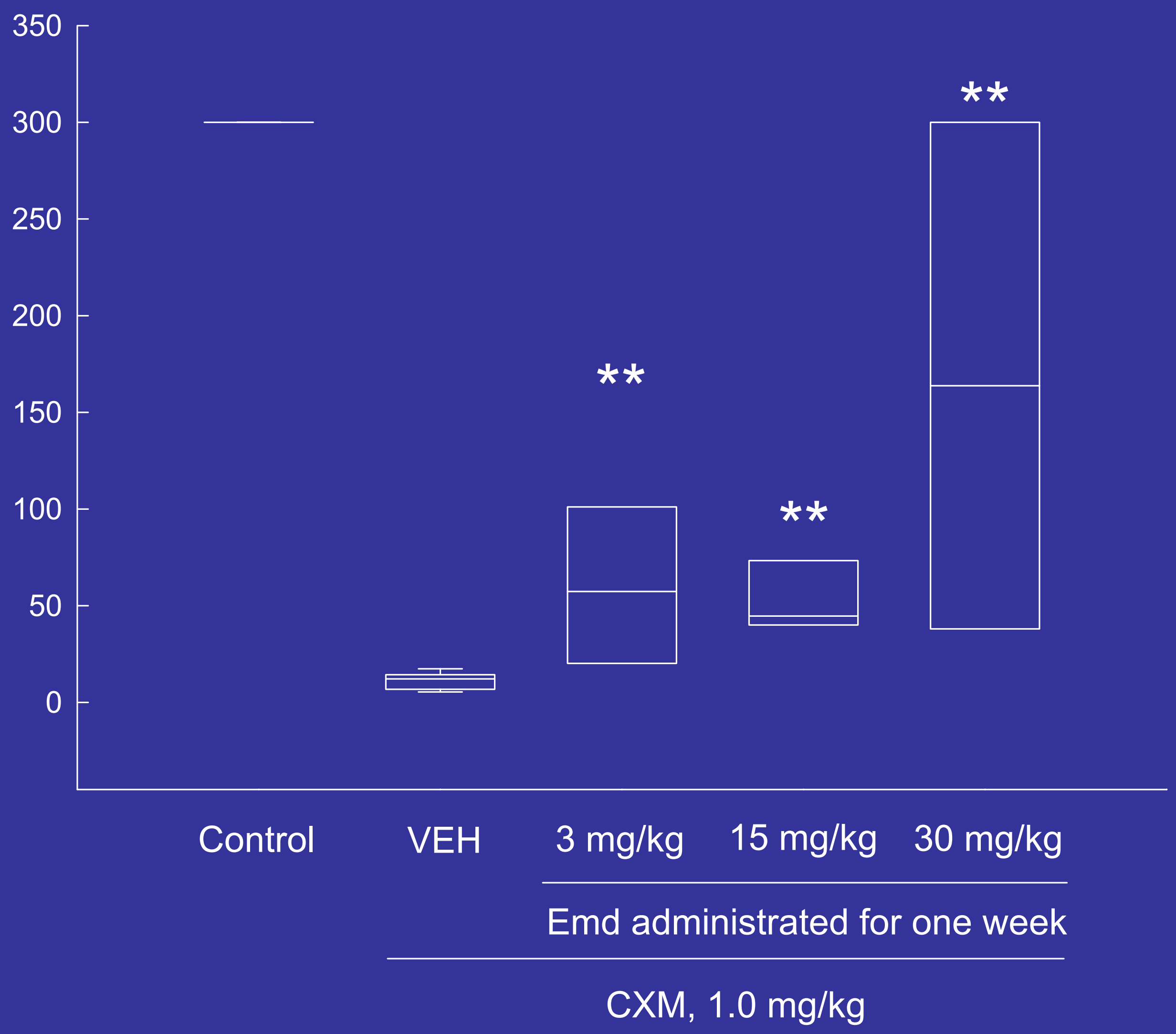
赤、白何首烏

- 赤首烏：蓼科（Polygonaceae）植物何首烏（*Polygonum multiflorum* Thunb.）的塊根。
- 白首烏：
  - 蘿藦科（Asclepidaceae）植物牛皮消（*Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight）的塊根。此品種在江蘇栽培應用的歷史有百年以上。
  - 同屬植物隔山消（*C. wilfordii* (Maxim.) Hemsl.）的塊根。此品種在吉林栽培。
  - 同屬植物白首烏（*C. bungei* Decne.）的塊根。此品種在山東栽培。

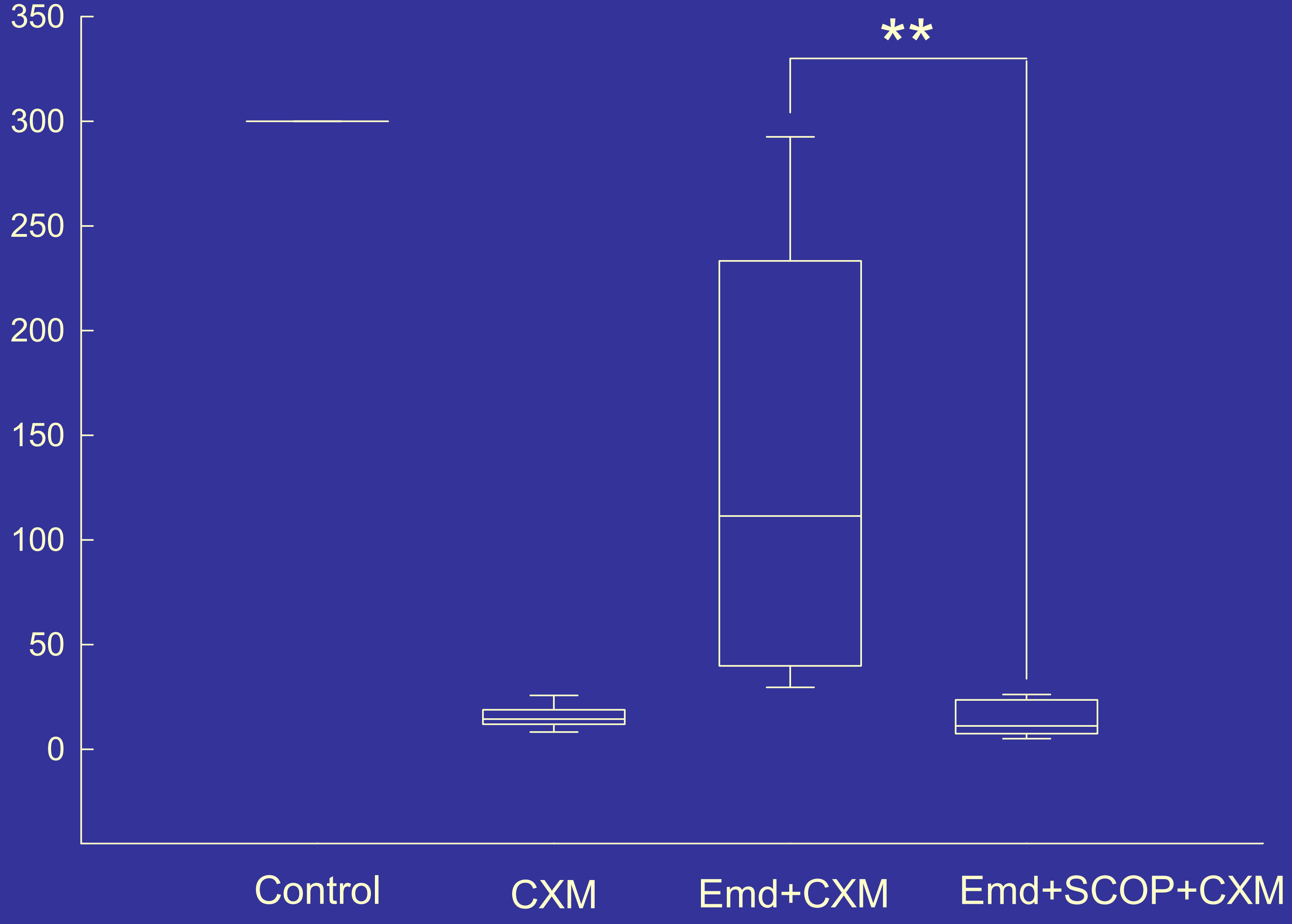
- 以上三種白首烏均含有磷脂、肌醇磷脂、乙醇胺磷脂及 C21 固醇苷等成分。
- 總磷脂有強心作用，提高 T 淋巴細胞活性。
- C21 固醇苷有抗腫瘤作用，提高免疫功能，抗衰老，抗氧化損傷，保肝和降血脂等作用。

牛皮消

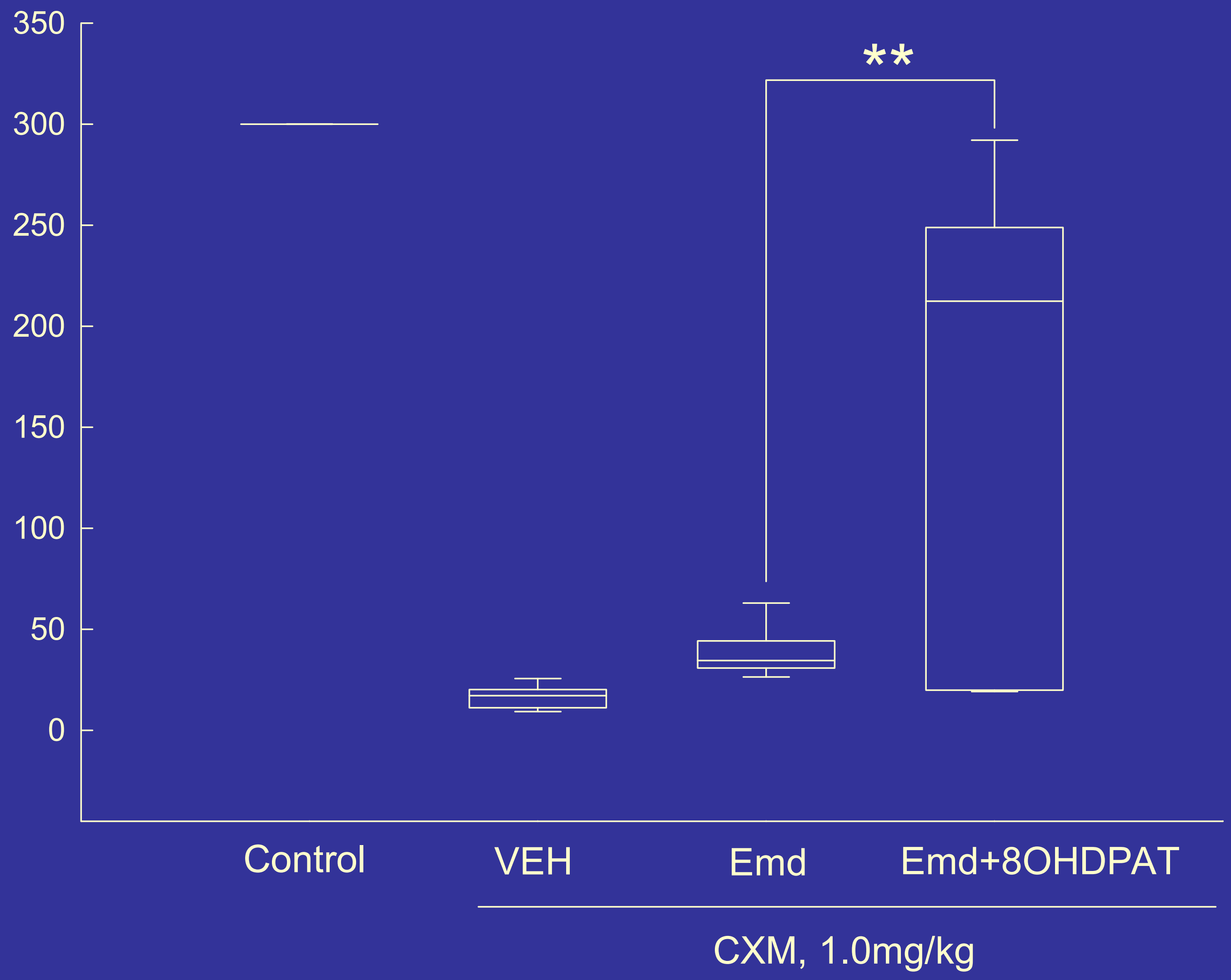
Cynanchum auriculatum Royle ex Wight



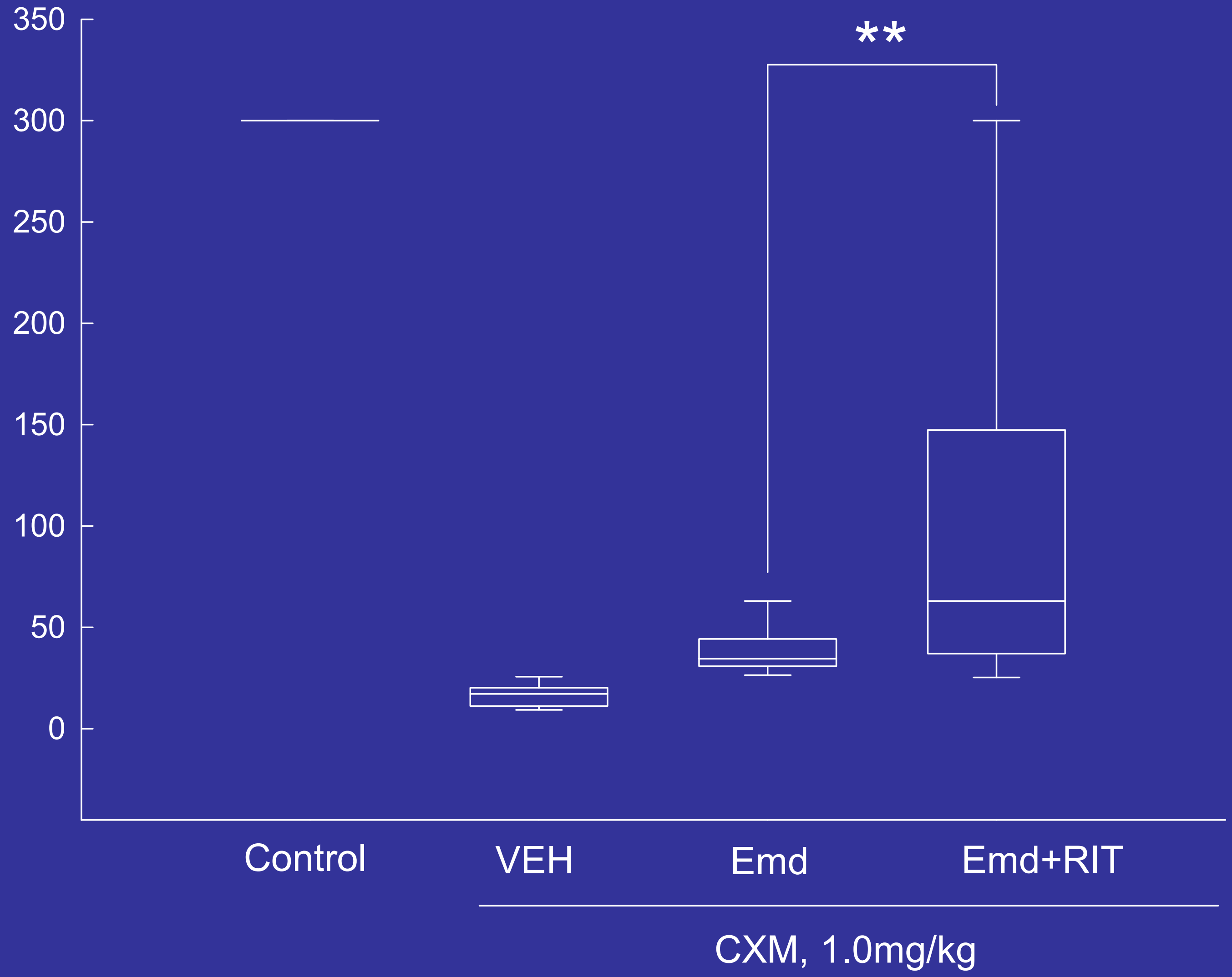
Effects of emodin (Emd) dose dependly prevent the CXM-induced impairment of passive avoidance response in rats. Each column, center line in the column and the bars represent the 95% confidence interval, median and range of 18 rats, respectively. ** $p<0.01$, compared with the CXM group.



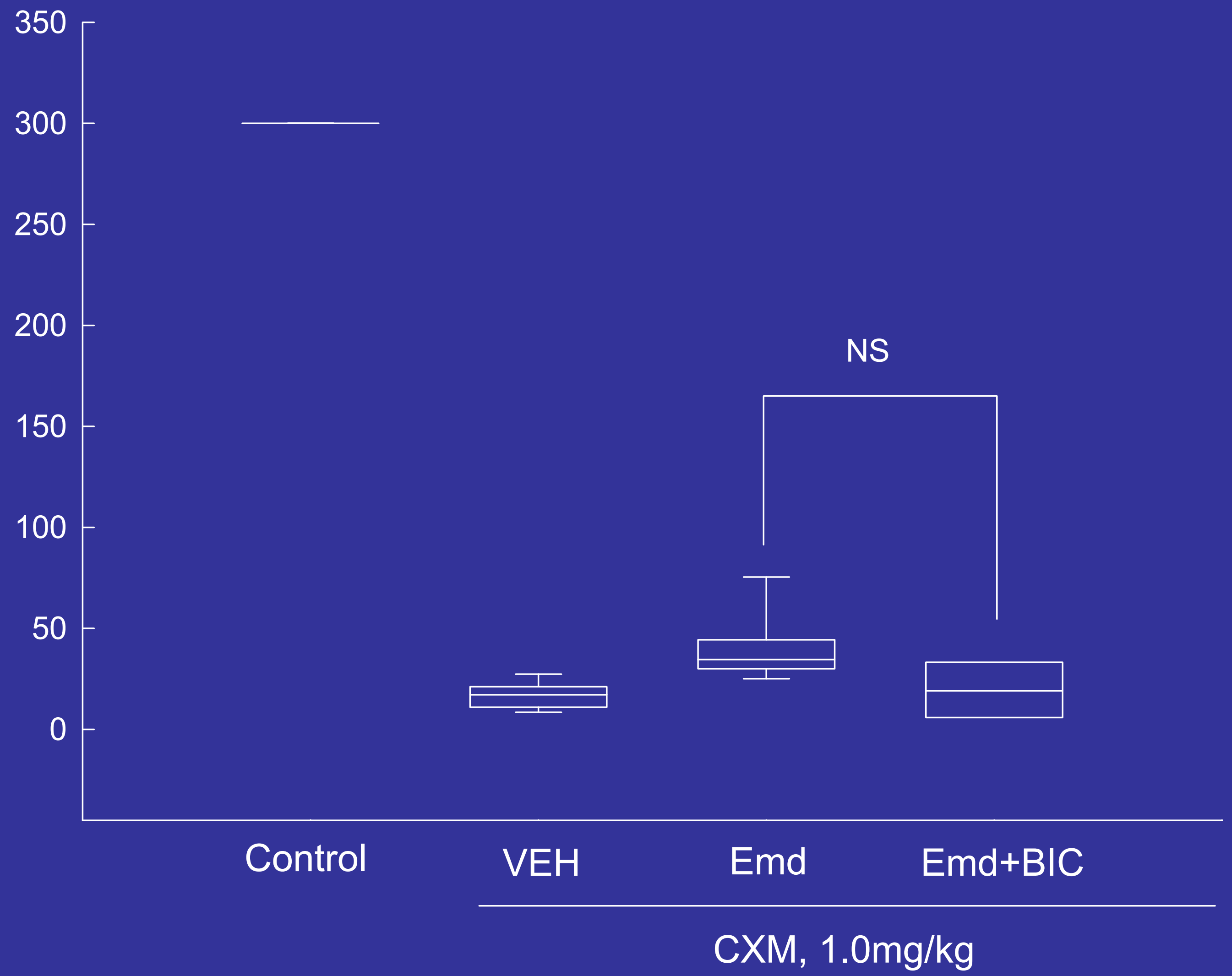
Effects of scopolamine (SCOP, 0.3 mg/kg) on emodin-induced recovery from cycloheximide (CXM)-induced amnesia on rats. Each column, centerline in the column and the bars represent the 95 % confidence interval, median and the range of 18 rats, respectively. ** $p<0.01$, compared with the group given CXM in combination with Emd.



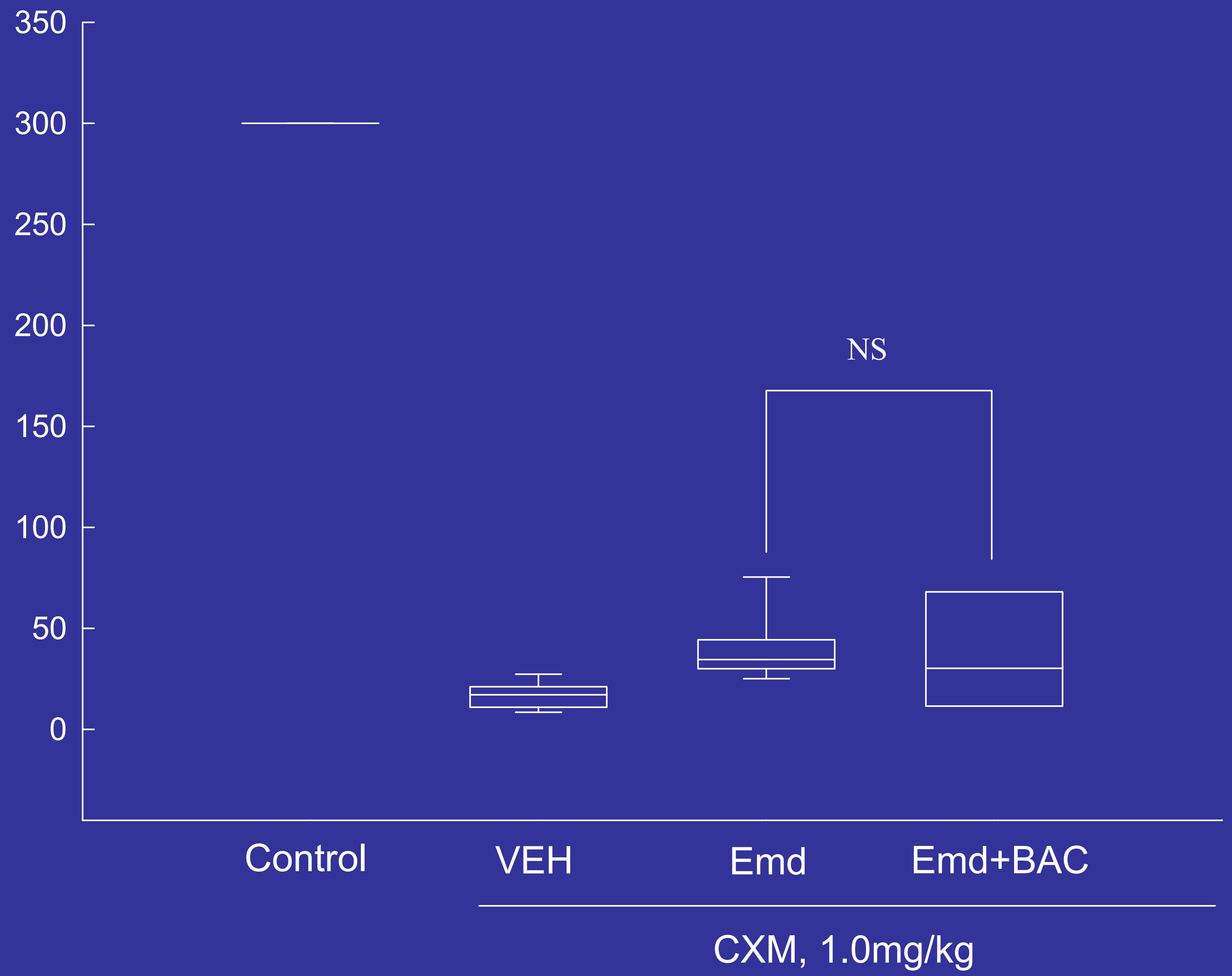
Effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin hydrobromide (8-OH-DPAT, 0.025 mg/kg) on emodin-induced recovery from cycloheximide (CXM)-induced amnesia on rats. Each column, centerline in the column and the bars represent the 95 % confidence interval, median and the range of 18 rats, respectively. ** $p<0.01$, compared with the group given CXM in combination with Emd.



Effect of ritanserin (RIT, 0.25 mg/kg) on emodin-induced recovery from cycloheximide (CXM)-induced amnesia on rats. Each column, centerline in the column and the bars represent the 95 % confidence interval, median and the range of 18 rats, respectively. ** $p<0.01$, compared with the group given CXM in combination with Emd.



Effects of bicuculine (BIC, 0.025 mg/kg) on emodin-induced recovery from cycloheximide (CXM)-induced amnesia on rats. Each column, centerline in the column and the bars represent the 95 % confidence interval, median and the range of 18 rats, respectively. NS: Not significant.



Effects of bacofen (BAC, 0.01 mg/kg) on emodin-induced recovery from cycloheximide (CXM)-induced amnesia on rats. Each column, centerline in the column and the bars represent the 95 % confidence interval, median and the range of 18 rats, respectively. NS: Not significant.

Emodin 記憶鞏固

- Emodin 可改善 cycloheximide 引起記憶鞏固障礙
- 其增強鞏固記憶機轉：

  抑制 5-HT release

  活化 presagnaptic 5-HT_{1A} receptor

茶葉對大鼠腦缺血引發記憶損傷改善作用之研究

研　究　生：吳 國 任

茶葉之製造

- 綠茶：

  炒菁 → 揉捻 → 乾燥 → 成品

- 烏龍茶：

  日光萎凋 → 室內萎凋及攪拌 → 炒菁 → 初乾 → 揉捻 → 團揉整型 → 乾燥及焙火 → 成品

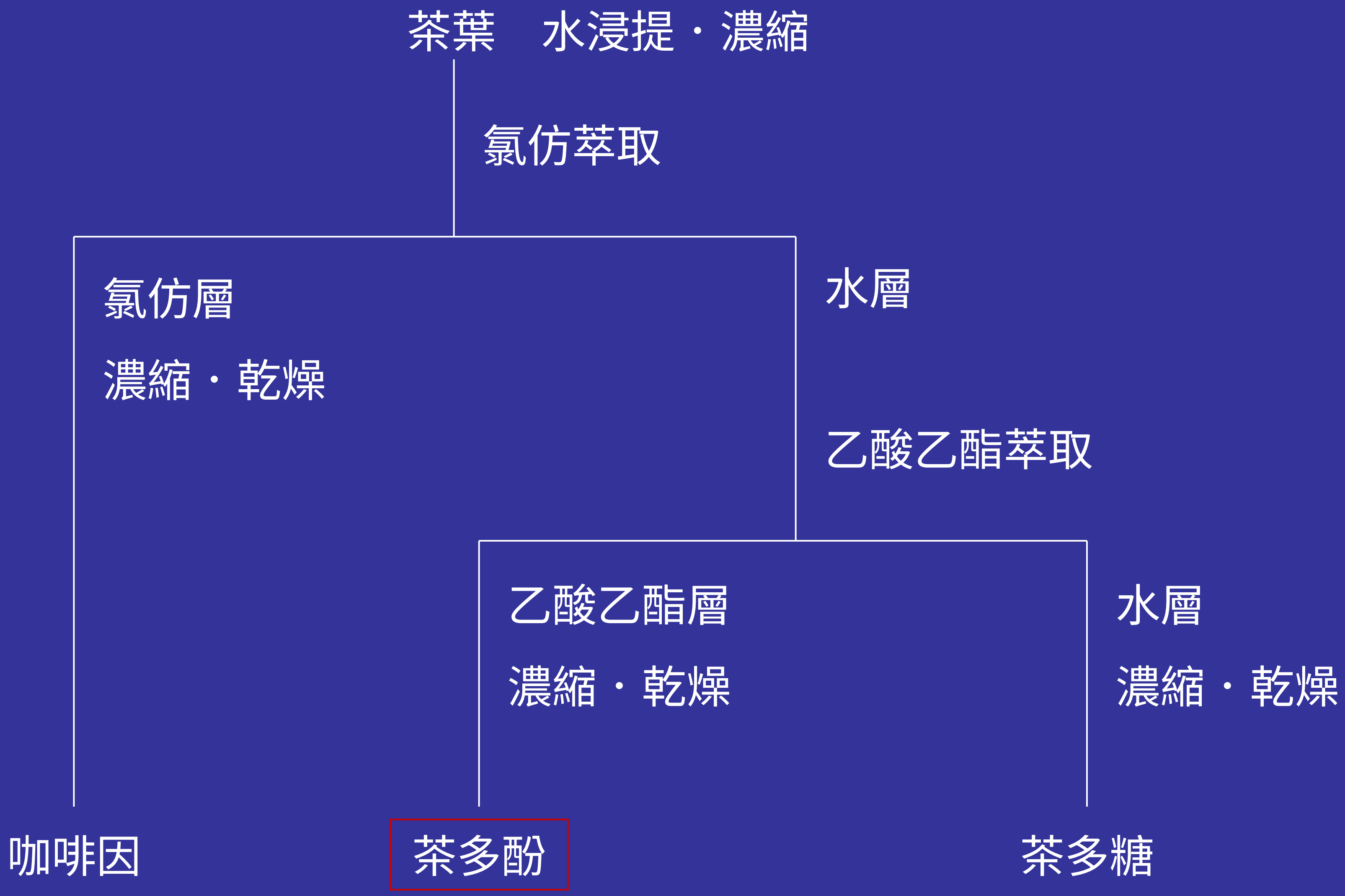
- 紅茶：

  日光萎凋 → 室內萎凋及攪拌 → 揉捻 → 發酵→ 乾燥 → 成品

茶主要成分比較

	新鮮葉（mg/g）	綠茶（mg/g）	烏龍茶（mg/g）	紅茶（mg/g）
EGCG	14.20	**59.03**	**65.15**	1.31
Caffeine	41.36	47.5	49.14	49.79

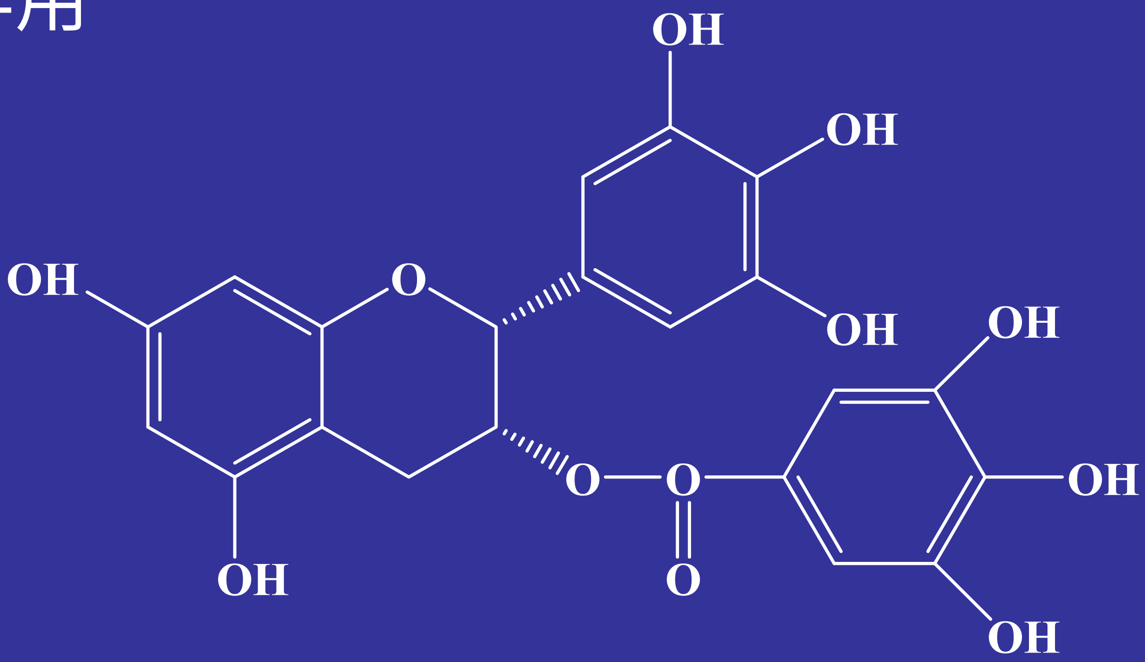
林雍陞 ，2001， 國立臺灣大學 ，生物化學暨分子生物學研究所，碩士論文



茶多糖的提取及其藥理作用研究概況　中草藥　2000 年 07 期

()-Epigallocatechin gallate

EGCG 是茶葉茶多酚的主要成分，因其化學結構式帶有兩個 triphenolic group ，因此具有很強之抗氧化作用



Matsuo N, et al. Allergy 1997

茶葉水抽物

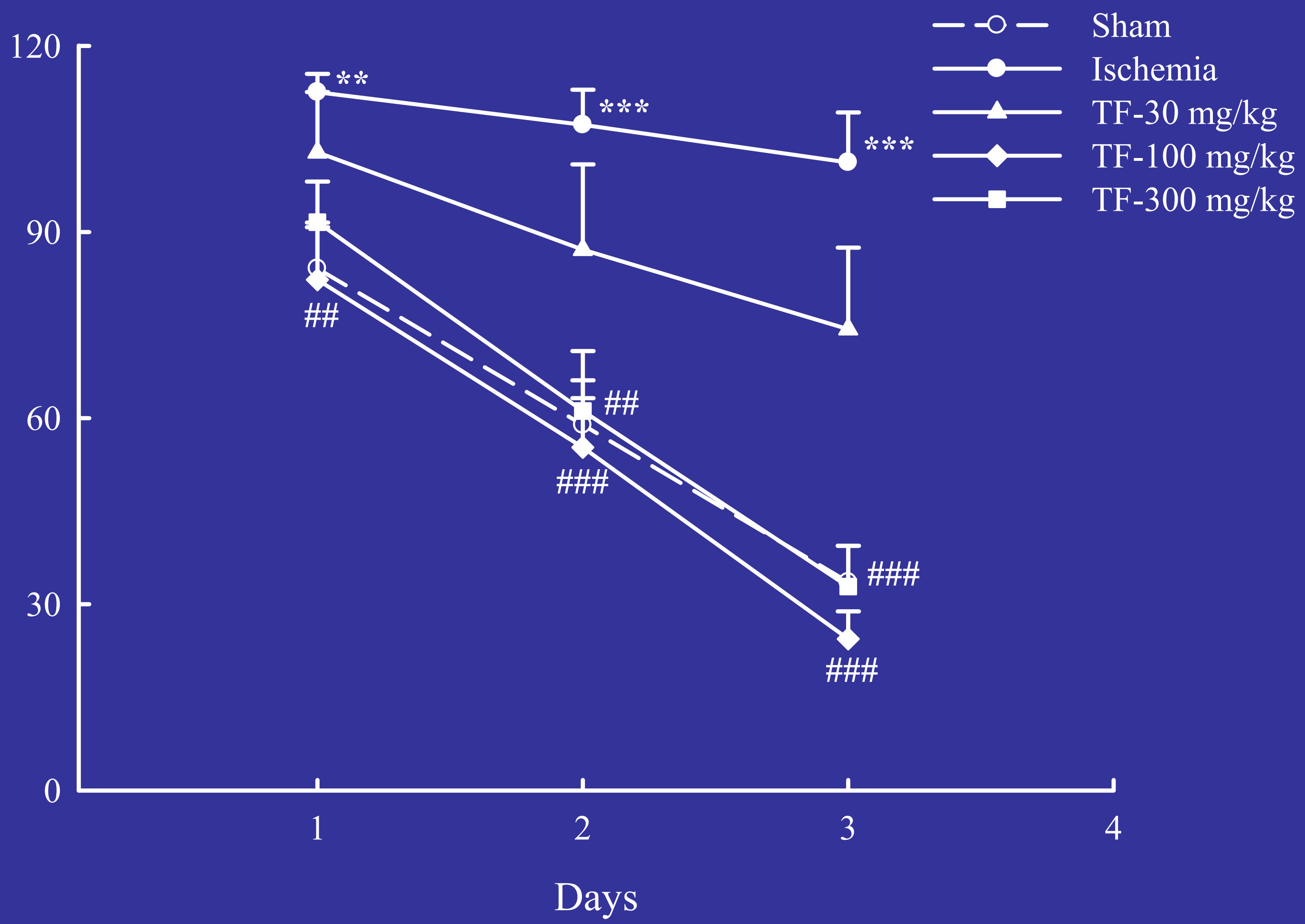


Fig.1 Effects of Theae Folium (TF, 30 、 100 、 300 mg/kg) on total swimming time on the hidden
platform of water maze in ischemic rats.

茶多酚

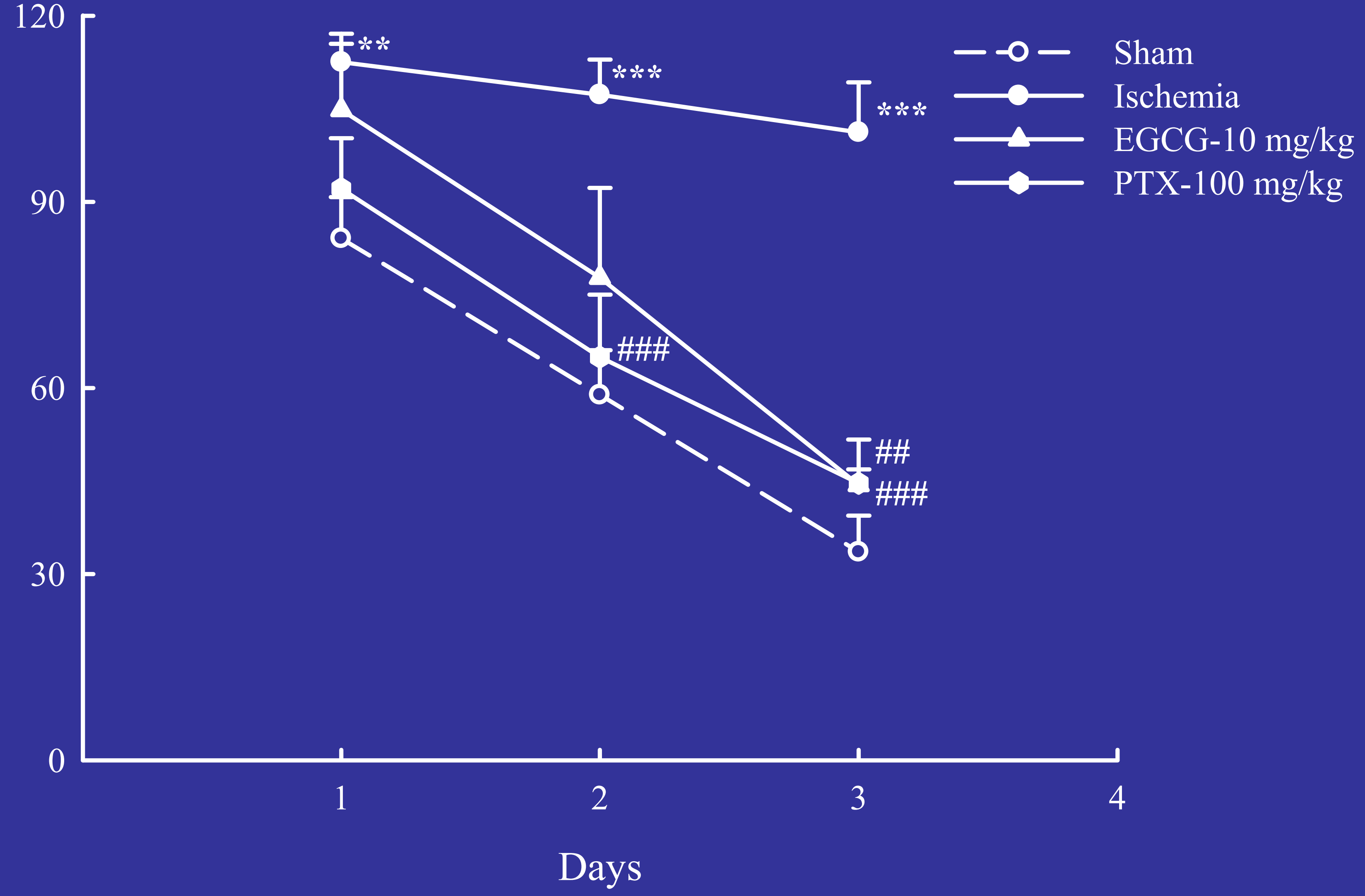


Fig.7 Effects of ()-epigallocatechin gallate (EGCG, 10 mg/kg) and pentoxifylline (PTX, 100 mg/kg) on total swimming time on the hidden platform of water maze in ischemic rats.

結論

1. 茶葉粗抽物 100 、 300 mg/kg 可改善腦缺血造成大鼠空間操作之障礙
2. EGCG 可改善腦缺血造成大鼠空間操作障礙之現象

常用中藥　未來研究之趨勢

1. 中藥對神經細胞凋亡之分子機制研究
2. 開發新方劑
3. 中藥的藥理研究

五子衍宗丸（丹溪心法）

- 枸杞子 (400g) 、菟絲子 (400g) 、覆盆子 (200g) 、 五味子 (50g) 、車前子 (100g)
- 主治效能：治氣血不足，諸虛百損，神困體倦，腰膝酸軟，元陽衰敗，下體痿弱

中藥的藥理研究

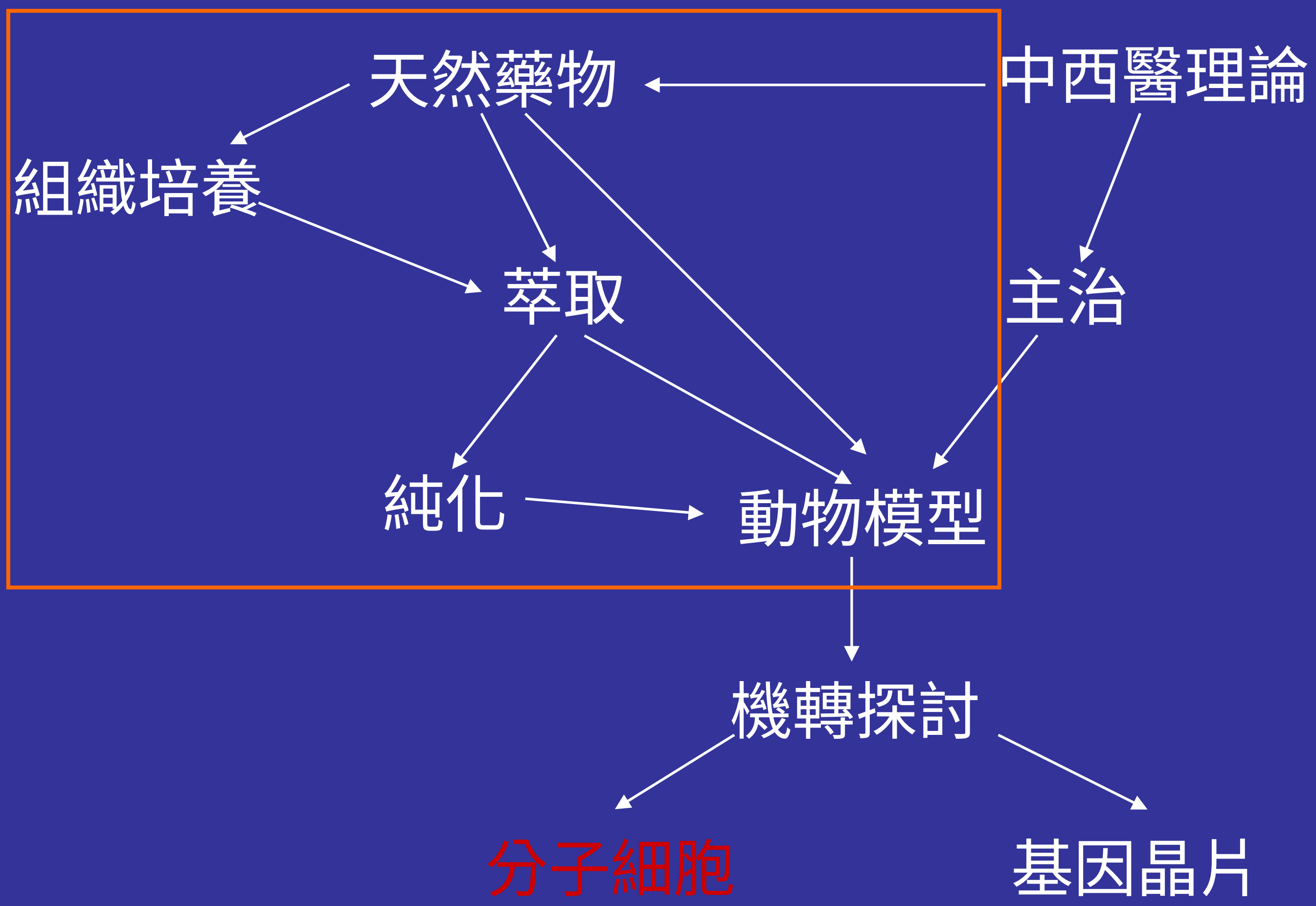
- 單味中藥的研究 1982-1992 年，年均發表 500 餘篇，占年全部中藥藥理研究論文總數的 83.5%；1992 年以來，年均 260 篇左右
- 研究物逐步集中，十多年前重點為溫裏藥、理氣藥、止咳化痰藥，近幾年對補益藥和活血化瘀藥的藥理研究論文大幅度上升，其次為清熱、瀉下藥
- 有效成分為單味中藥藥理研究的主要指標。研究涉及主要包括皂苷、多糖、總黃酮、生物鹼等

中藥的藥理研究主要領域

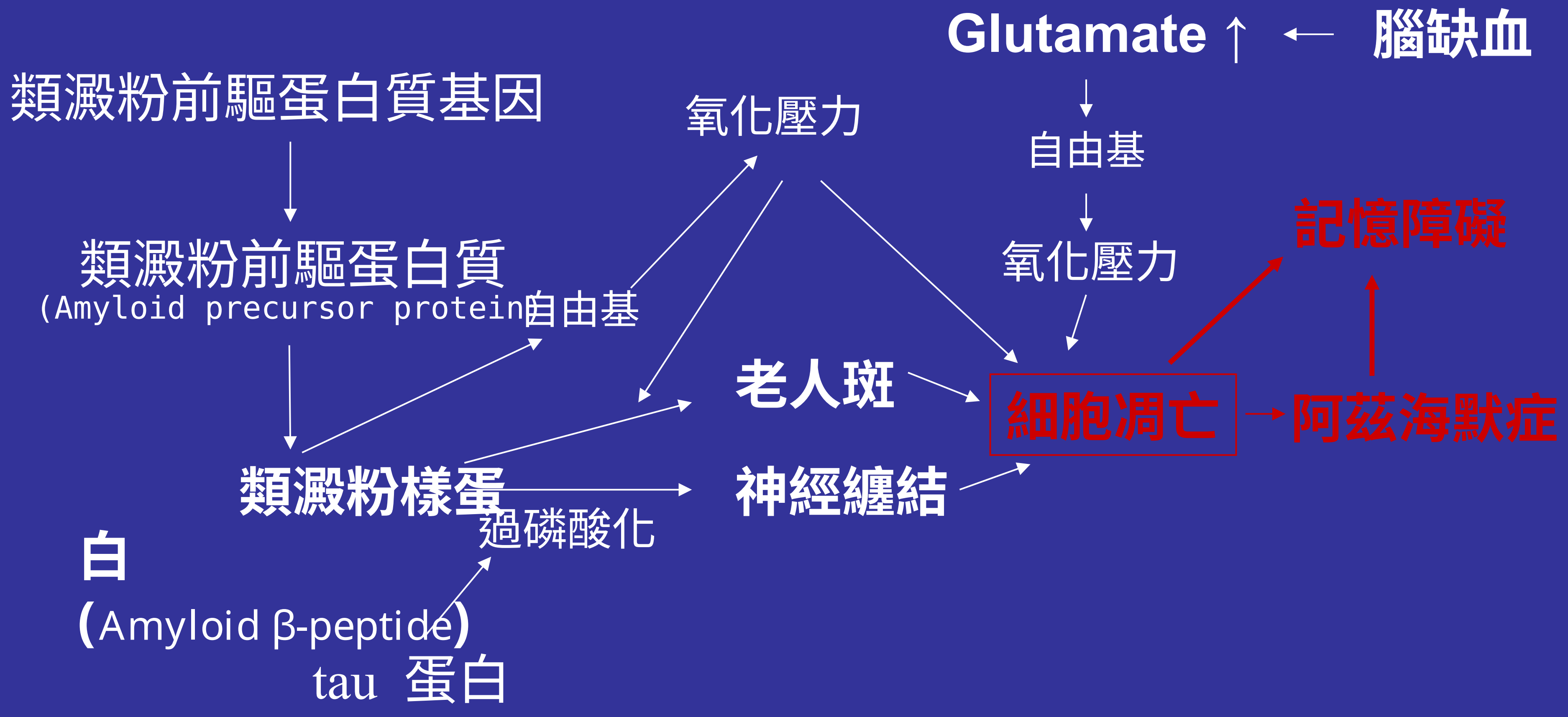
- 由心腦血管系統疾病、抗菌消炎、解熱作用的藥物，轉向補益藥及心腦血管疾病、胃腸疾病、免疫性疾病和益智防衰的研究

- 探討藥效學為本，目前已開始向作用機制、方劑組成、配伍規律等多方位發展，在藥效的研究上，也由過去單一指標向多指標研究發展

中藥藥理研究發展



Alzheimer's disease · 腦缺血 細胞凋亡致病機轉



Amyloid β-peptide 神經毒性

Amyloid β-peptide

↓

自由基

↓

氧化壓力

(Xiao XQ. *J. Neurosci. Res.* 2000)

↓

細胞凋亡

(Guo Q. *J. Neurosci. Res.* 1999)

↓

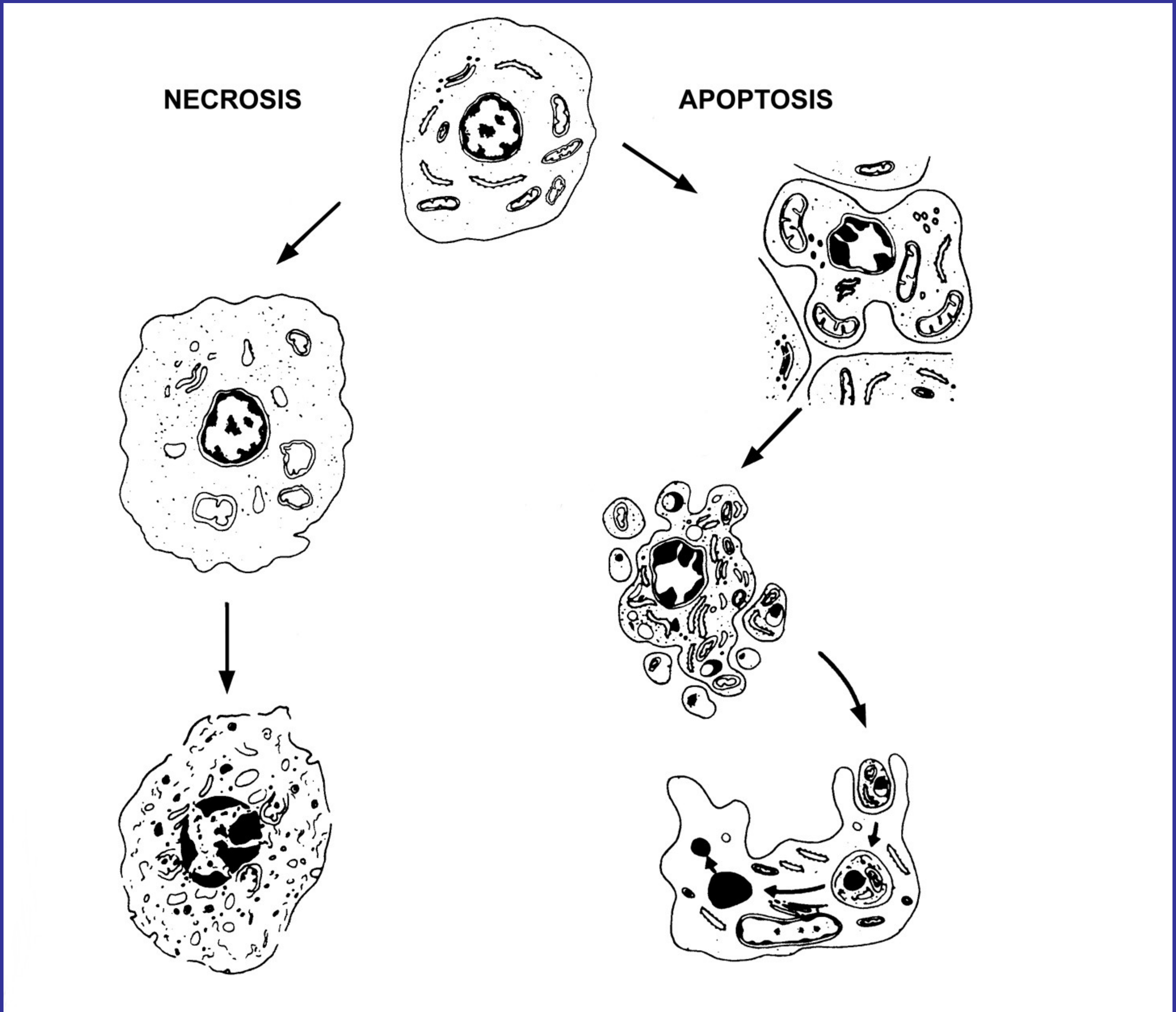
學習記憶障礙

（Tanaka et al., Eur J Pharmacol 1998）

細胞死亡的種類

- Apoptosis (凋亡)
  - 又稱漸進性細胞死亡 (programmed death)
  - DNA 裂成小片
  - Apoptotic bodies
  - 造成癌症、自體免疫疾病及神經疾病
- Necrosis (壞死)
  - 病理性的細胞死亡
  - Swell (脹破)
  - Lysis (溶解)

Apoptosis and Necrosis



Alzheimer’s disease 實驗模式

- In vivo
  - 先天性老人痴呆鼠 (SAM-P)
  - Amyloid β-peptide 誘導
  - 基因轉殖鼠
- In vitro
  - Amyloid β-peptide
  - hyperphosphorylated tau

細胞死亡的種類

- Apoptosis (凋亡)
  - 又稱漸進性細胞死亡 (programmed death)
  - DNA 裂成小片
  - Apoptotic bodies
  - 造成癌症、自體免疫疾病及神經疾病
- Necrosis (壞死)
  - 病理性的細胞死亡
  - Swell (脹破)
  - Lysis (溶解)

癡呆神經細胞凋亡實驗模式

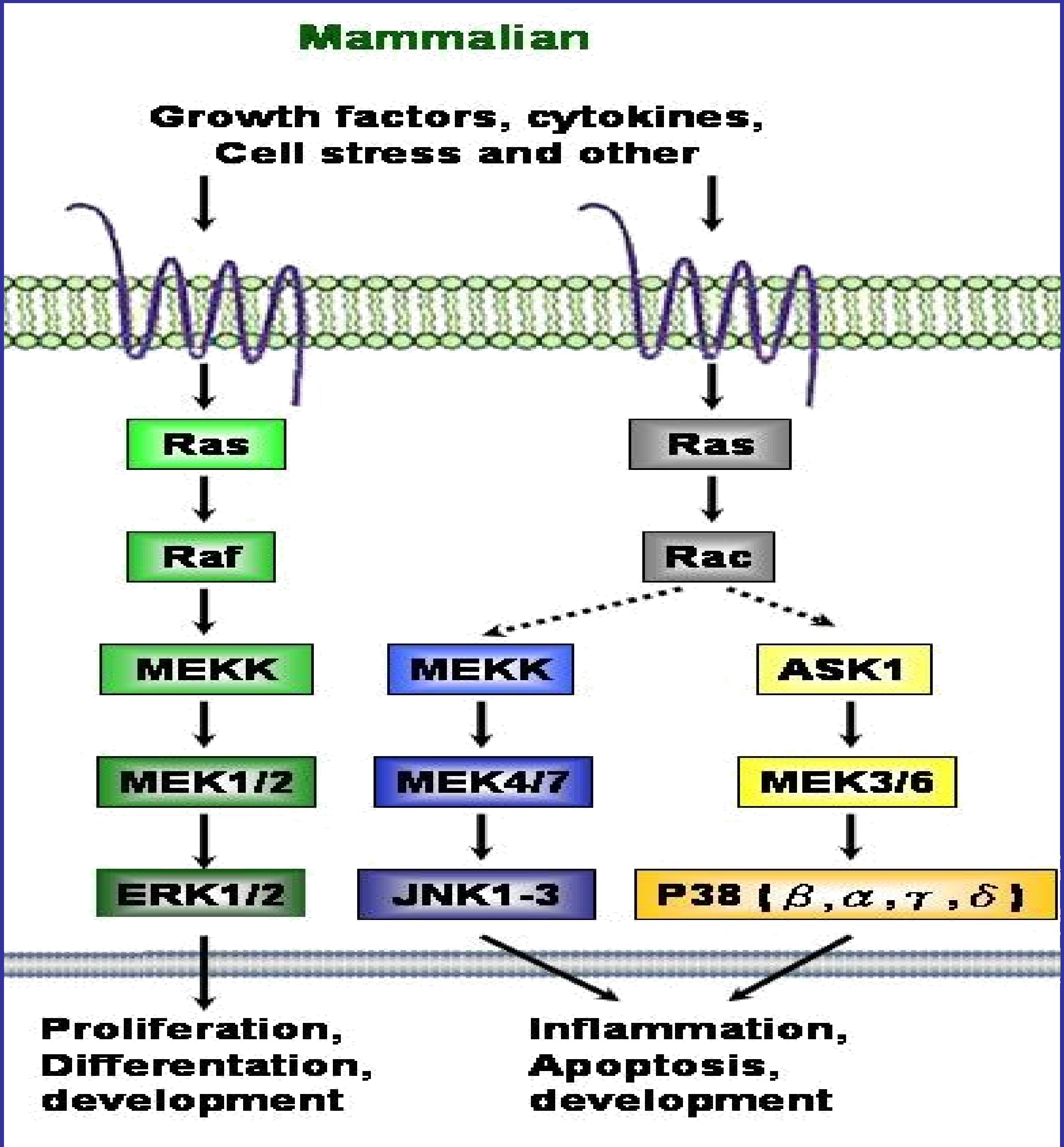
Apoptosis:

- Amyloid β-peptide
- Oksaidic acid-induced PHF
  配對螺旋絲狀體 (Paired Helical Filament)
- Tau protein
- Apo E

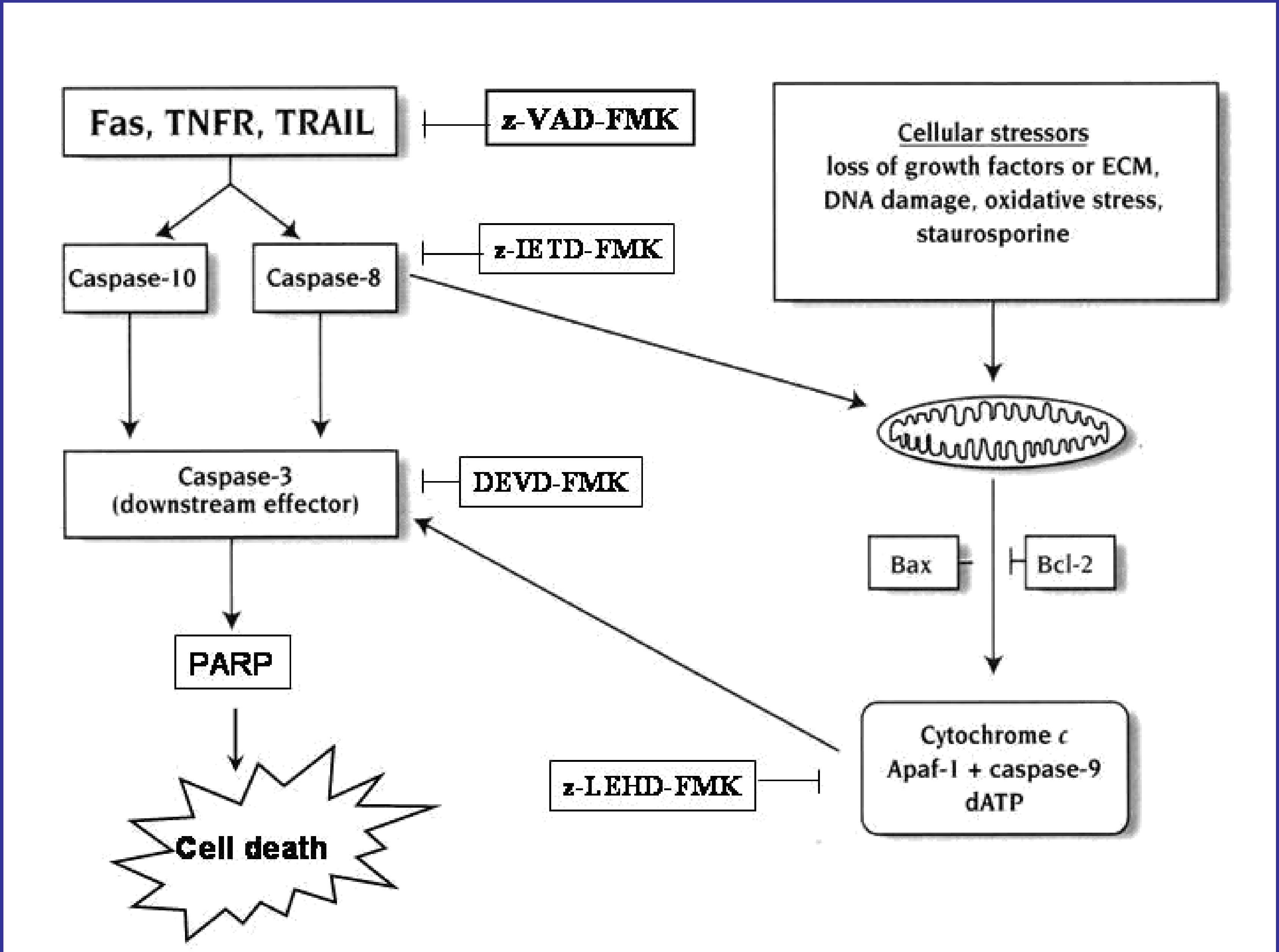
Apoptosis Pathway

- MAPK Pathway
  - JNK
  - ERK
  - P38
- Caspase Pathway
  - Caspase - 3, 8, 9

MAPK PATHWAY



Caspase and Apoptosis



論文題目

補骨脂素增強記憶之分子機制及 scopolamine 對大鼠海馬迴基因表現研究

The molecular mechanism of memory-enhancing effects of psoralen, and the differential gene expression of scopolamine in rat hippocampus

指導教授　：謝明村博士

共同指導教授　：彭文煌博士

共同指導教授　：吳啟瑞博士

研究生　：林立偉

研究背景（一）

壹. 隨著人口老化，失智症 (dementia) 患者逐年增加。主要是智能障礙，即記憶力、判斷力、注意力及語言等認知功能障礙；同時出現行為及個性改變等症狀

研究背景（二）

貳. 已開發治療失智症西藥

1. 乙醯膽鹼酶抑制劑
   - Tacrine: 半衰期短，有三分之一的病人會產生肝毒性
   - Donepezil: 半衰期較長，無明顯肝毒性，但有噁心、腹瀉、肌肉痙攣等副作用
2. 混合型 (除抑制乙醯膽鹼酶亦有其他作用機制)
   - Rivastigmine: 抑制 butyrylcholinesterase, 藥物相互作用少，但副作用與 Donepezil 類似
   - Galantamine: 對神經節前 nicotinic receptor 有調節作用，副作用亦與 Donepezil 類似
3. NMDA 接受器拮抗劑

研究背景（三）

3. NMDA 接受器拮抗劑
   - Memantine: 為非競爭性 N-Methyl-D-aspartate(NMDA) 接受器拮抗劑 (健保給付)
   - 副作用 : 頭暈、頭痛、胃腸不適以及疲勞等

參. 以上西藥除有肝毒性、噁心、腹瀉等副作用外，尚有心跳慢、血壓低、無法排尿等副作用，且療效不佳。因此有許多學者探討中藥智能增進劑之開發與研究

研究背景（四）

肆. 目前已研究中藥智能增進劑有
   - 天麻、當歸、何首烏、蛇床子、六味地黃丸...

伍. 中藥智能增進劑之研究，多以補益劑、活血化瘀藥及溫腎藥為主，但關於溫腎藥研究較少

陸. 補骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的成熟果實，為溫腎補陽藥，其主要成分為補骨脂素 psoralen

補骨脂植物為豆科植物補骨脂 *Psoralea corylifolia* L.

補骨脂藥材：豆科植物補骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的果實

- 補骨脂。別名：破故紙
- 木蝴蝶。別名：破故紙

補骨脂

- 補骨脂 (藥性論) 。別名：破故紙
  - 豆科 (Leguminosae) 植物補骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的成熟果實。
  - 功效： 補腎助陽，溫脾止瀉，納氣平喘。
  - 臨床應用：陽萎遺精，遺尿尿頻，腰膝冷痛，腎虛作喘。

木蝴蝶

- 木蝴蝶 (綱目拾遺) 。別名：故紙花 ，破故紙
  - 紫葳科 (Bignoniaceae) 植物木蝴蝶 *Oroxylum indicum* (L.) Vent. 的成熟種子。
  - 功效：清肺利咽，疏肝和胃。
  - 臨床應用：肺熱咳嗽，喉痺，音啞，肝胃氣痛。

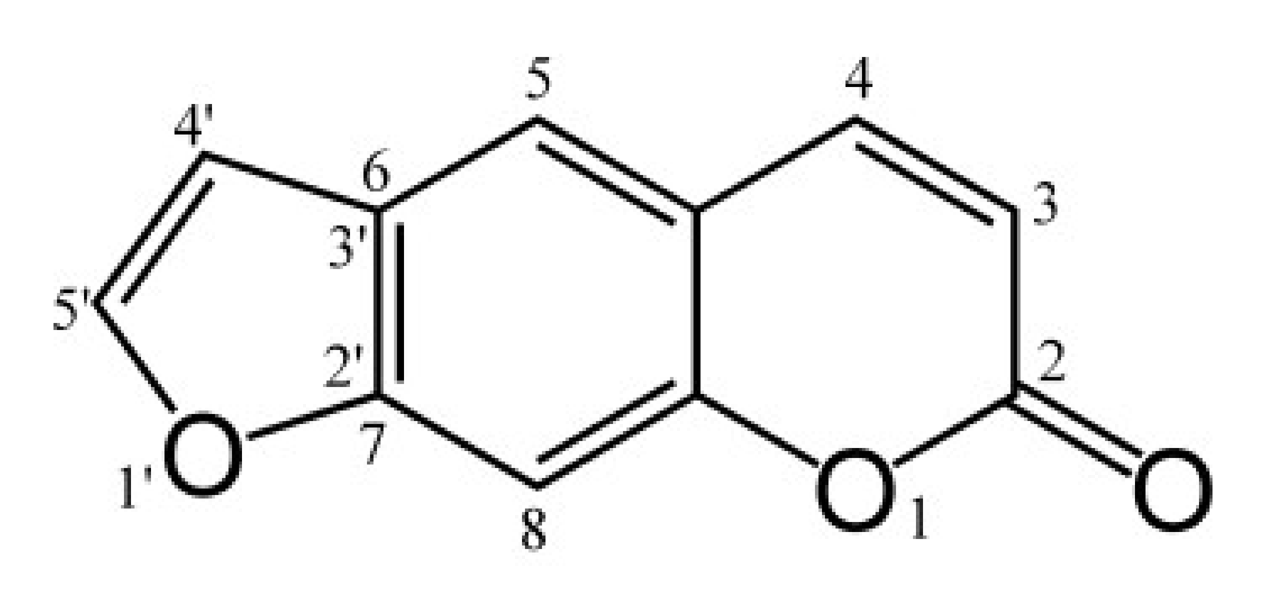
木蝴蝶植物為紫葳科植物木蝴蝶　Oroxylum indicum (L.) Vent.

木蝴蝶藥材：紫葳科植物木蝴蝶　Oroxylum indicum (L.) Vent. 的成熟種子

研究目的

- 本研究探討溫腎藥補骨脂之有效成分　補骨脂素 (Psoralen)
  - 補骨脂素對大鼠在行為藥理學習模式操作　能力之影響
  - 補骨脂素改善學習記憶之分子作用機制

Psoralen



智能障礙動物研究模式

- √ 藥物誘發型智能障礙動物模式
- 退化性癡呆基因轉殖鼠動物模式
- 神經損壞型智能障礙動物模式
- 腦缺血癡呆智能障礙動物模式

研究方法

- 補骨脂素改善 scopolamine 誘發學習記憶障礙
  - 利用 Morris Water Maze 評估其學習記憶能力
- scopolamine 對大鼠海馬迴基因表現差異
  - 利用 cDNA microarray 評估其差異性基因
- 補骨脂素改善 scopolamine 誘發學習記憶障礙之分子機制
  - 利用 Western blotting 評估相關分子訊息傳遞路徑

數據分析

- 水迷宮
  - 以 one -way ANOVA 分析變異數，各組之間以 Dunnet’s test 作檢定
- Western blotting
  - *Student’s t-test* 來決定實驗組與對照組之差異
- 若 P 小於 0.05 以下時 , 則認為有統計意義

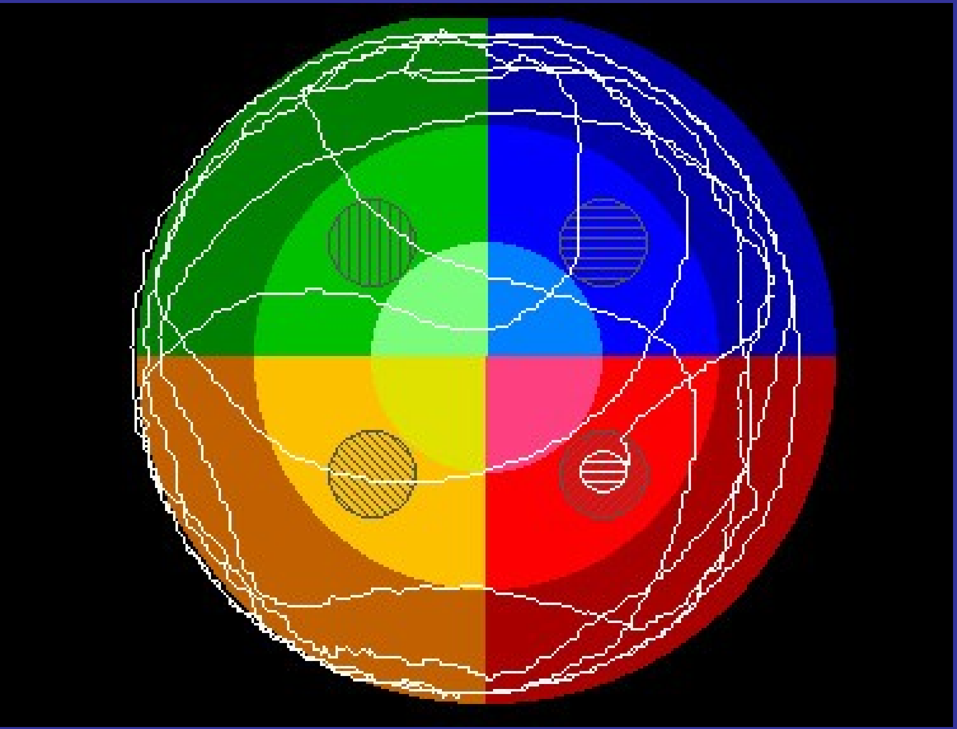
智能障礙與腦內乙醯膽鹼之關係

- Scopolamine (Smith et al, *Brain Res Rev*, 1988)
  - muscarinic acetylcholinergic receptor(mAchR) antagonist
  - 減少腦內 cortex、 hippocampus、 striatum 區域之 acetylcholine 濃度，降低 cholinergic system 之活性
  - 造成學習獲得障礙及進行健忘症 (anterograde amnesia) (Elord et al., *Pharmacol Biochem Behav,* 1988)
  - applied to screen for anti-amnesia drugs (Izquierdo et al, *Trends in Pharmacological Sciences,* 1989)

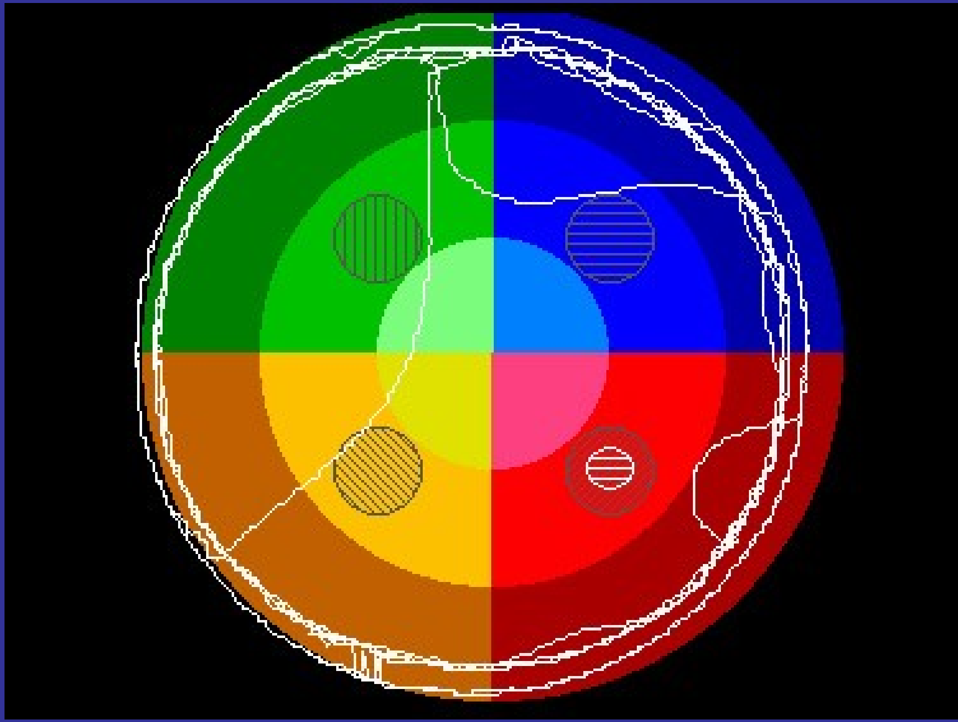
學習記憶之動物模型研究

- 補骨脂素改善 scopolamine 誘發水迷宮學習操作之影響

control



scopolamine



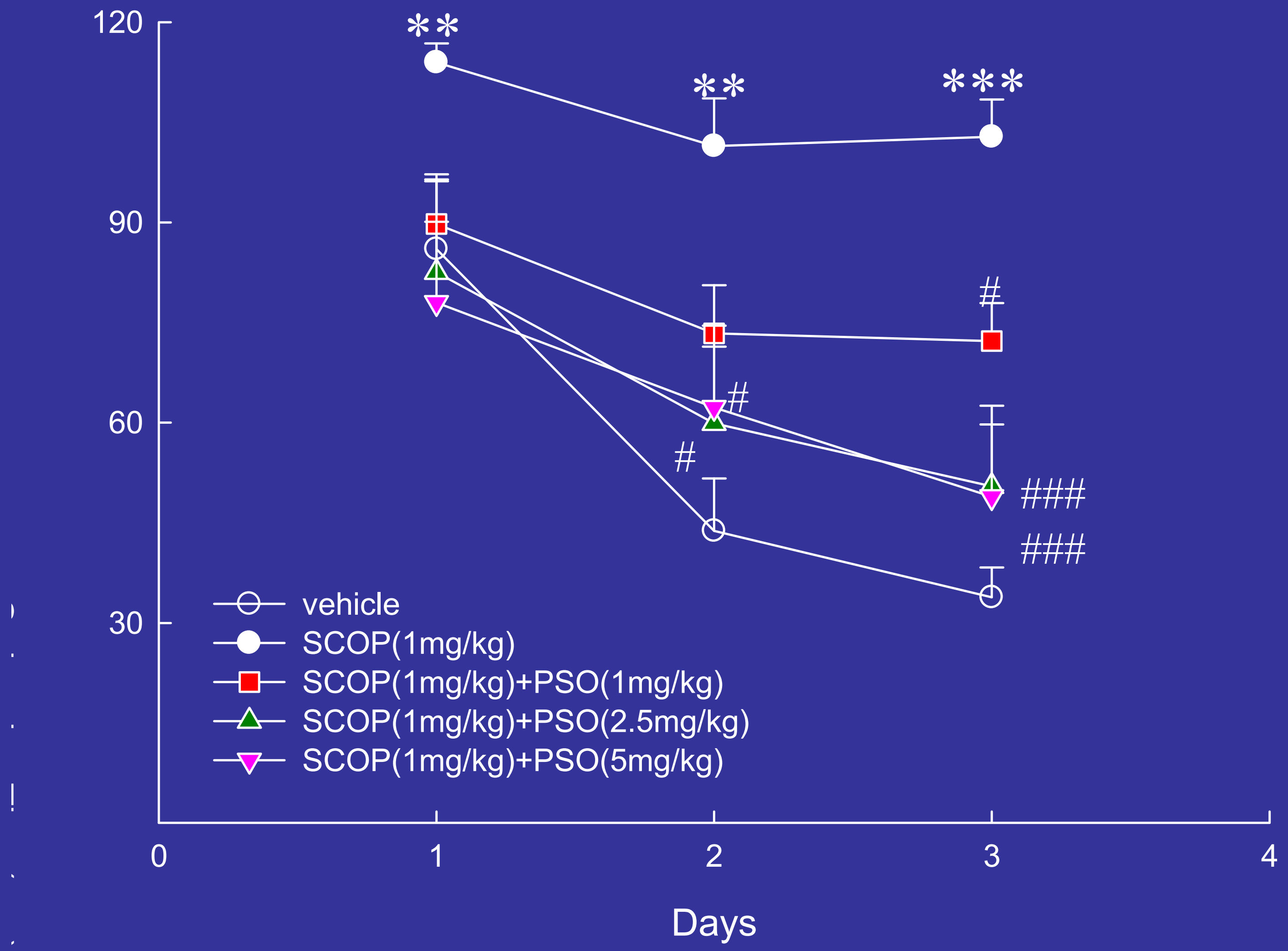


Figure 1. Effect of psoralen (PSO, 1, 2.5 and 5 mg/kg, p.o.) on the impairment of spatial performance induced by scopolamine (SCOP, 1mg /kg, i.p.) in rats. (N=12) ** p<0.01, ***p<0.001 compared with vehiclel group, # p<0.05, ###p<0.001 compared with SCOP group.

探討補骨脂素增強學習記憶與週邊神經系統之機制

- Scopolamine methylbromide (M-SCOP)
  - hydro group substituted by a methyl group does not pass brain-blood-barrier
  - a peripherally acting muscarinic receptor antagonist

(Hsieh, Planta Medica, 2001)

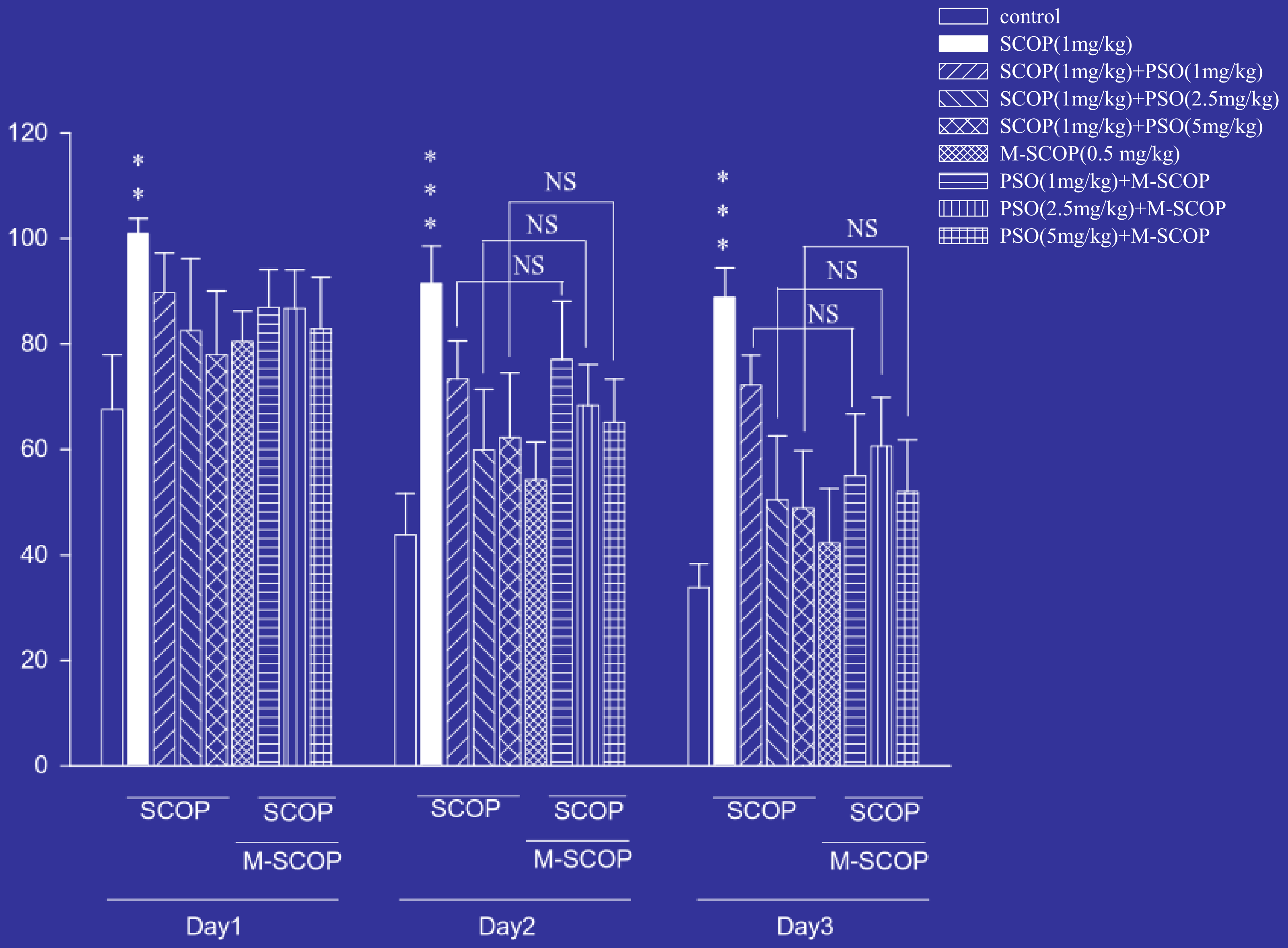


Figure 2. Effect of scopolamine methylbromide (M-SCOP, 0.5 mg/kg, i.p.) on the reversal from SCOP-induced impairment of spatial performance treated with psoralen (PSO, 1, 2.5 and 5 mg/kg, p.o.) in rats. (N=12)** $p<0.01$, ***$p<0.001$ compared with vehicle group, NS:Non significant.

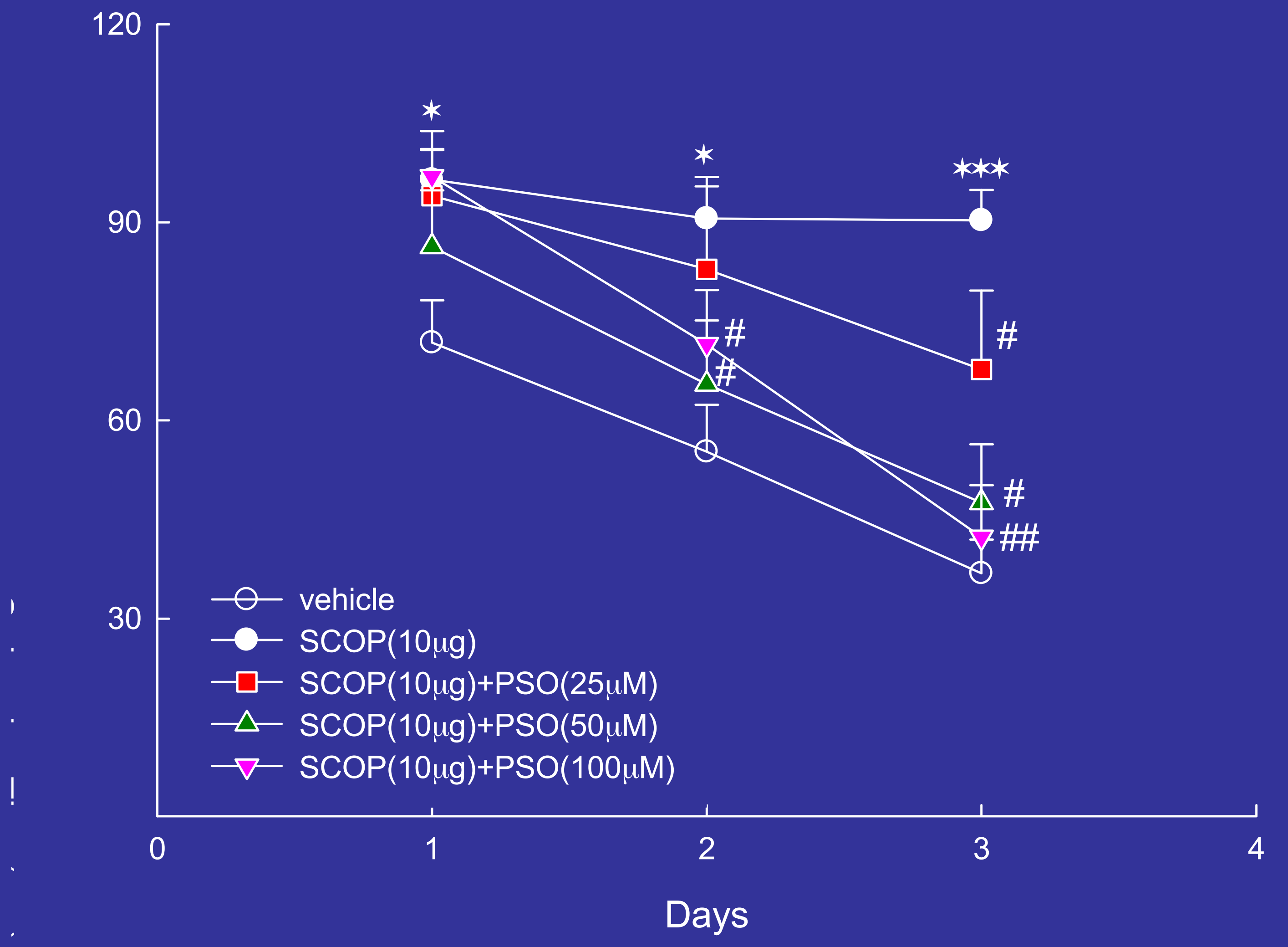
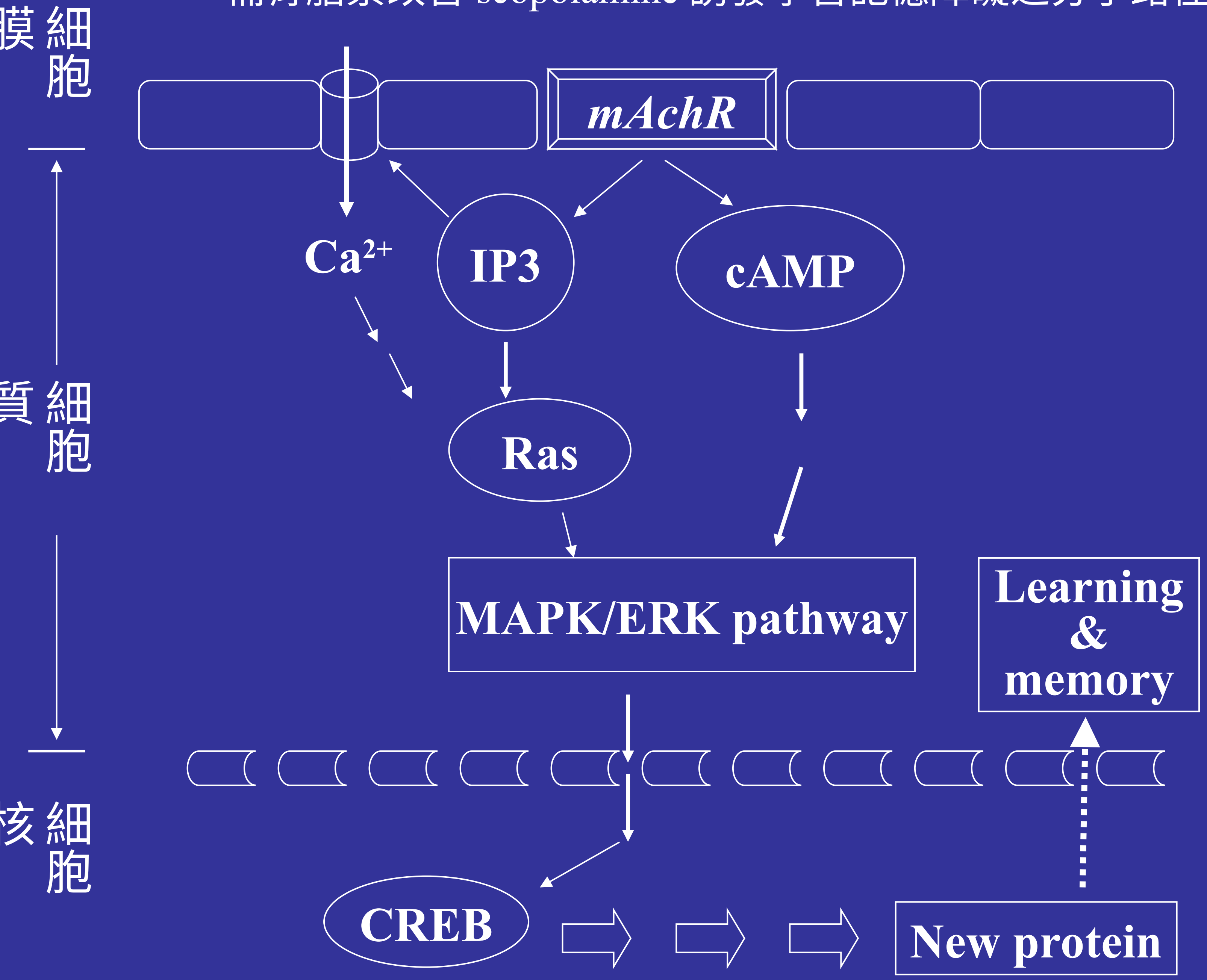


Figure 3. Effect of PSO(25, 50 and 100 μM, i.c.v.) on the impairment of spatial performance induced by SCOP (10 μg/20 μl/brain ， i.c.v.) in rats. (N=12)* p<0.01, ***p<0.001 compared with vehicle group, # p<0.05, ###p<0.001 compared with SCOP group.

小結 -1

- 補骨脂素改善 scopolamine 誘發之學習記憶障礙作用與中樞乙醯膽鹼神經系統有關，而與週邊乙醯膽鹼神經系統無關

補骨脂素改善 scopolamine 誘發學習記憶障礙之分子路徑



Scopolamine 對大鼠海馬迴 (Hippocampus) 基因表現之影響

- Hippocampus
  - 涉及刺激與學習之間的連結

  (involving associations between stimulus and learning)

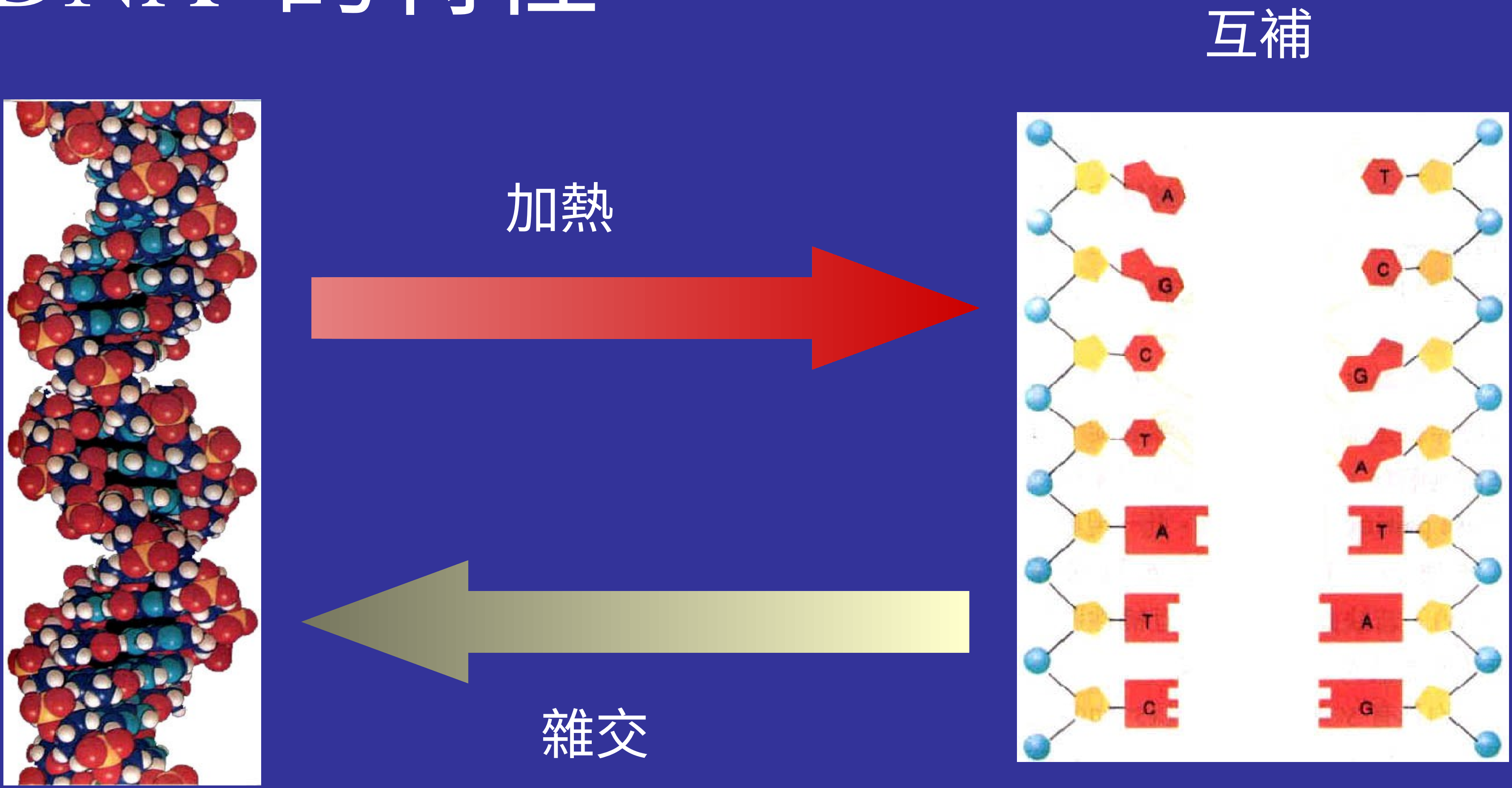
  (Teyler TJ et al, Behav. Neurosci, 1986)

- Hippocampus
  - 記憶鞏固 (memory consolidation)
  - 記憶形成 (memory formation)

(Morris et al, Neuron, 2006)

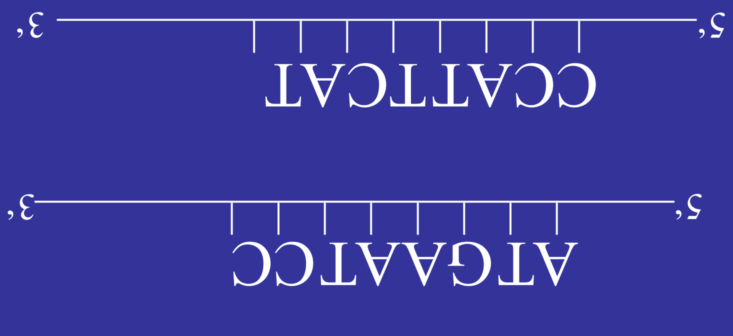
Microarray 原理

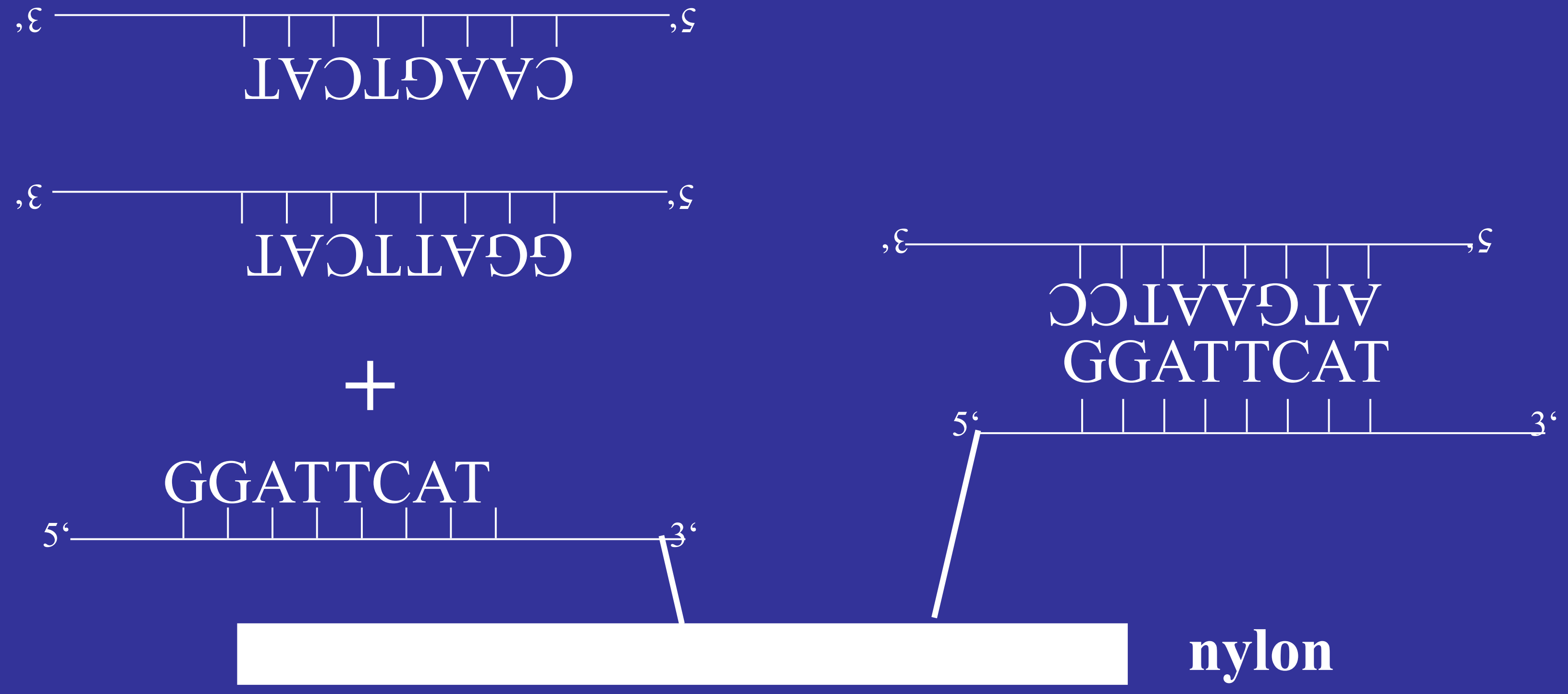
DNA 的特性：

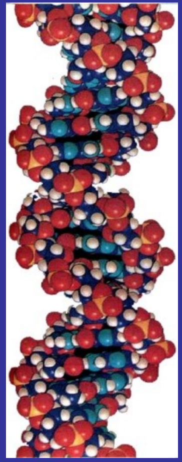


Hybridization of complementary DNA (cDNA)

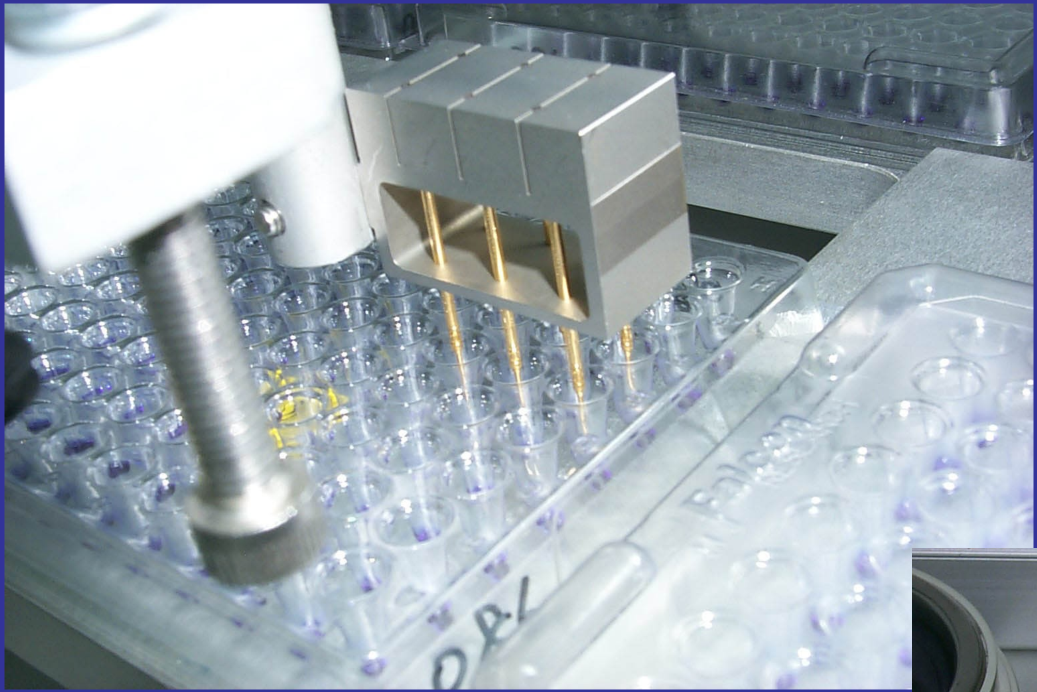
雙股 DNA 序列互補，經由雜合反應　，固定於晶片上的基因可以和它的互補 DNA 結合　，而形成雙股螺旋

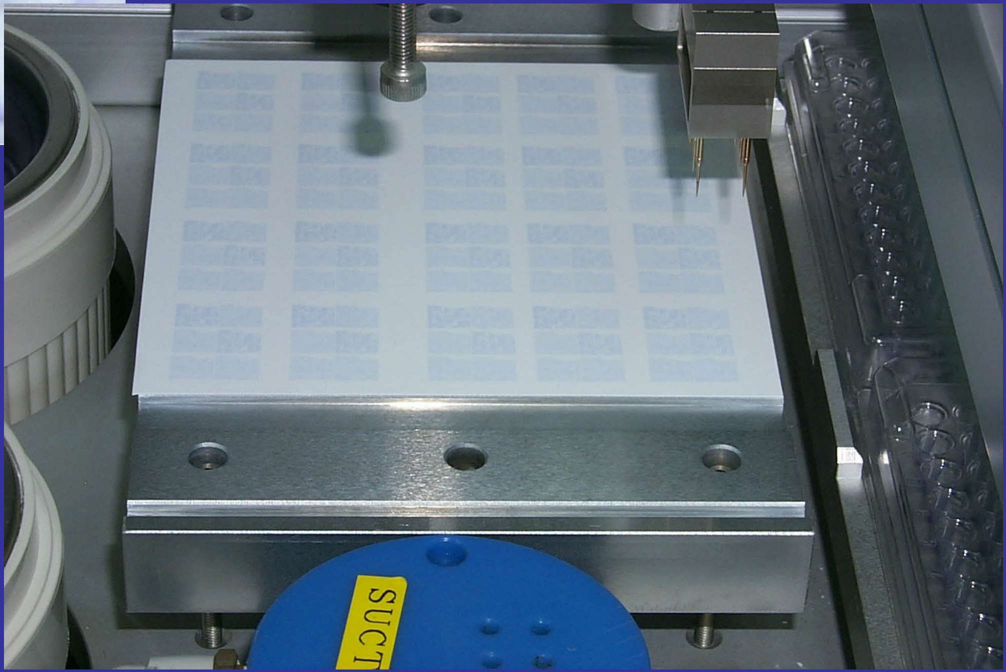






Microarray 製作





利用 cDNA microarray 評估 scopolamine 對大鼠海馬迴基因表現差異

protocol

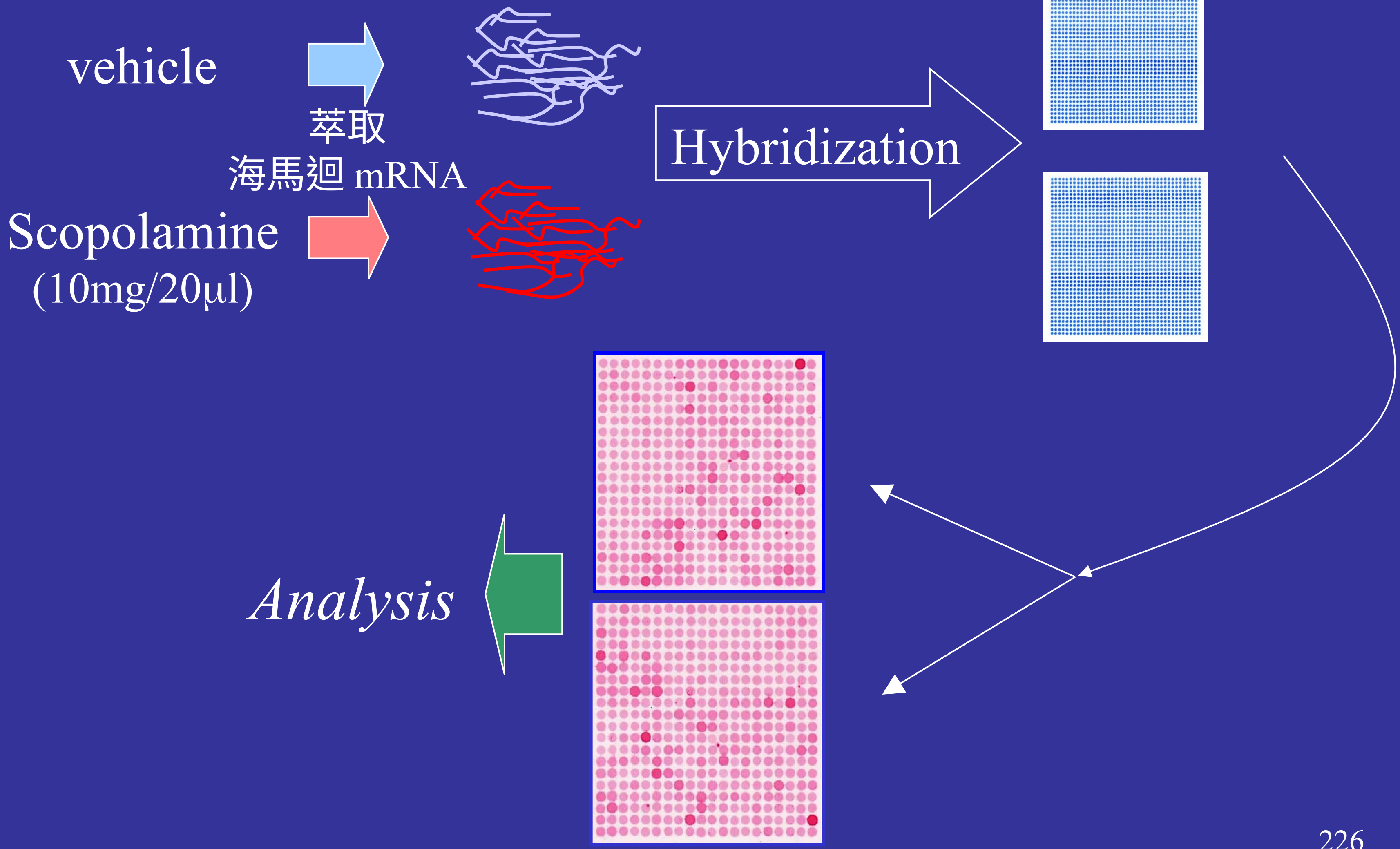
⇩ 將 cDNA (complementary DNA) 放入 96 孔盤

⇩ 再利用 probe (探針) 置放於耐龍薄膜的表面

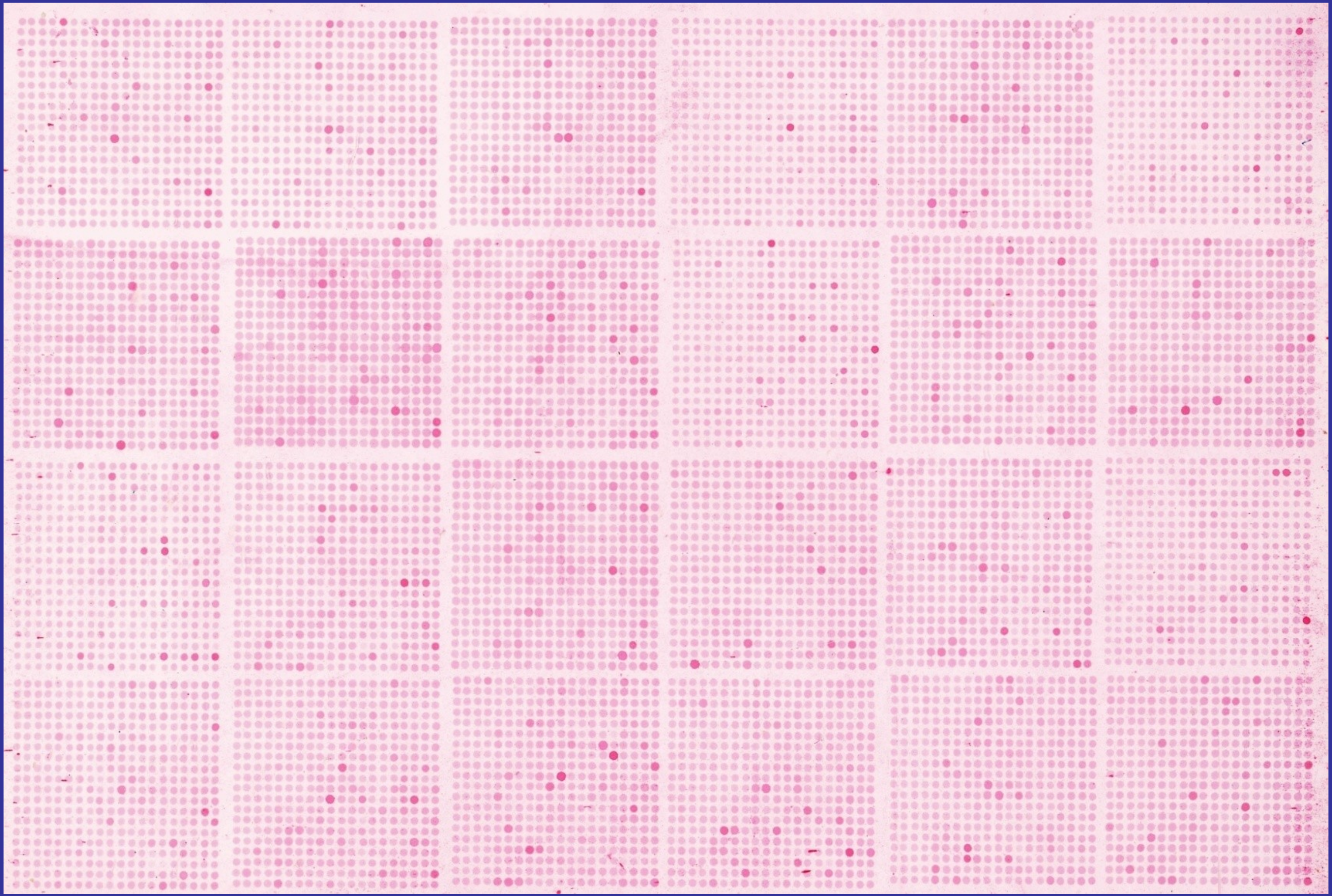
⇩ 取海馬迴 mRNA

⇩ 進行雜交 (hybridization) 反應

實驗之進行


vehicle
萃取
海馬迴 mRNA
Scopolamine
(10mg/20μl)
Hybridization
Analysis

scopolamine 對大鼠海馬迴基因表現結果



(control)X → restN

Y(scopoamine) → restR

protein tyrosine kinase 2 beta

	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	
1	**Library**	**NID**	restN	restR	rat	ratio-2	**Gene Name**	G
2	Soares adu	g943663	1431	6644	3.70	3.94	protein tyrosine kinase 2 beta	P
3	Soares feta	g1210489	4137	14925	3.33	3.37	Homo sapiens clone IMAGE:115304 mRNA sequence	
4	Soares mel	g1064476	3036	11044	3.26	3.31	potassium voltage-gated channel, delayed-rectifier, subfamily	K
5	Gessler Wil	g2432627	1907	6902	3.08	3.09	hexabrachion (tenascin C, cytotactin)	H
6	Soares_feta	g2834950	2160	6355	2.58	2.48	secreted phosphoprotein 1 (osteopontin, bone sialoprotein I,	S
7	NCI_CGA	g4734692	7218	18247	2.43	2.39	superiorcervical ganglia, neural specific 10	S
8	Soares_feta	g1367622	4613	11555	2.36	2.29	ESTs	
9	Soares feta	g954135	2029	5617	2.42	2.28	60S acidic ribosomal protein PO	L
10	NCI_CGA	g4876369	6031	14199	2.25	2.19	neuropeptide Y	N
11	Soares_Nb	g2631937	2732	6975	2.31	2.19	ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (ubiquitin thiolesterase)	U
12	NCI_CGA	g3778187	6887	15837	2.21	2.15	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1	H
13	NCI_CGA	g1926015	6120	14098	2.21	2.14	CD44 antigen (homing function and Indian blood group systen	C
14	Stratagene	g2552775	2572	6452	2.26	2.12	cell division cycle 42 (GTP-binding protein, 25kD)	C
15	Soares_mu	g1210753	2120	5368	2.24	2.06	GK002 protein; gibt protein; chromosome 3 open reading fra	G
16	Soares ova	g2180425	3526	8184	2.16	2.04	immediate early response 3	IE
17	Stratagene	g1689180	2041	5141	2.22	2.03	deleted in azoospermia	D
18	Soares fetal liver spleen		5442	12008	2.11	2.02		
19	Soares adu	g945480	3474	7998	2.14	2.01	Homo sapiens cDNA: FLJ22488 fis, clone HRC10948, highl	
20	Soares_feta	g1404003	7802	16506	2.05	1.99	major histocompatibility complex, class II, DR beta 1	H
21	Stratagene	g1779611	2371	5683	2.15	1.98	putative DNA binding protein	M

Sheet1 / Sheet2 / Sheet3

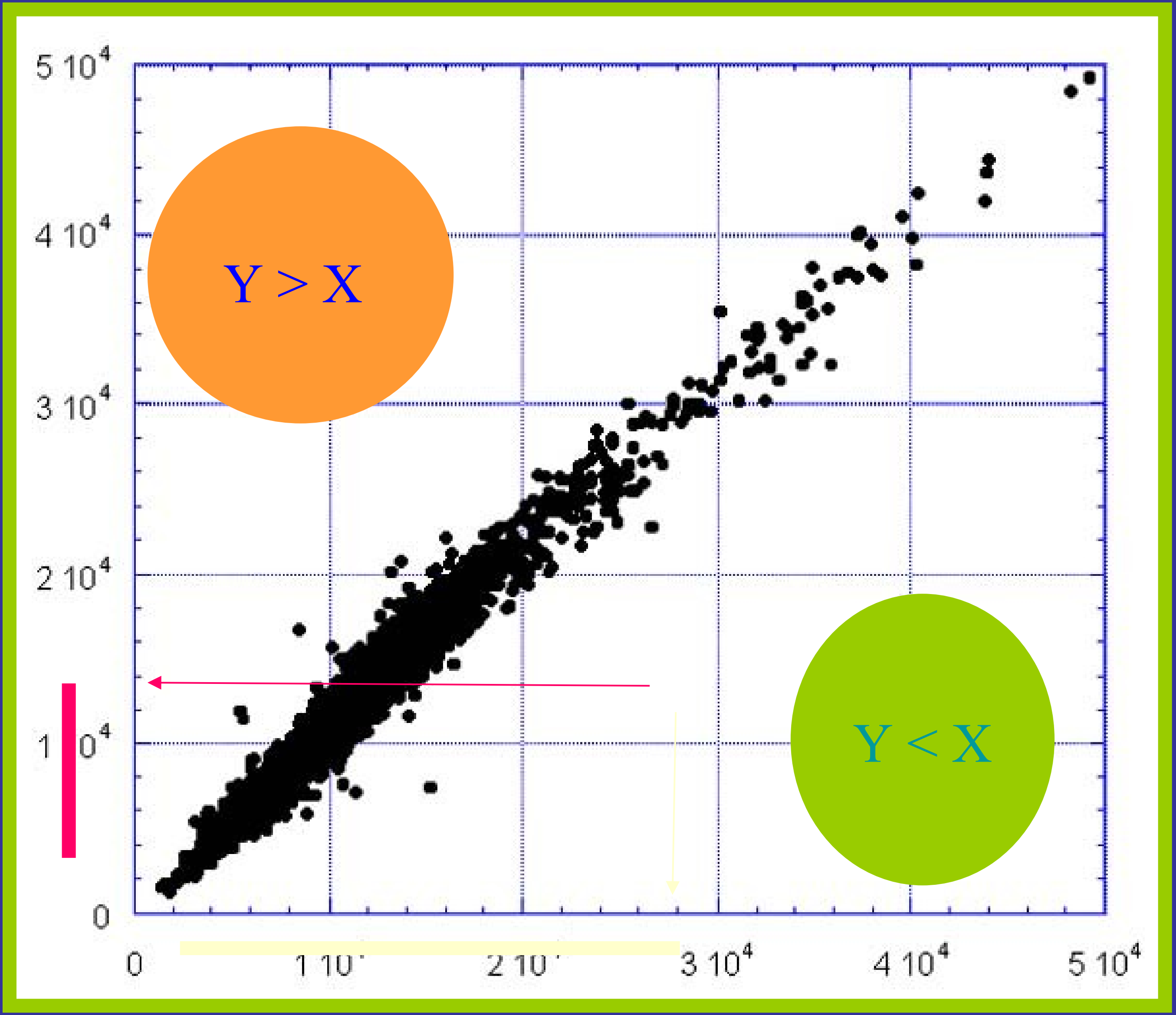


Figure 4. Scatter plot of microarray dataset. Gene expression signal of **SCOP-treated** rat hippocampus (Y-axis) was plotted against counterpart signal of **control** group (X-axis).

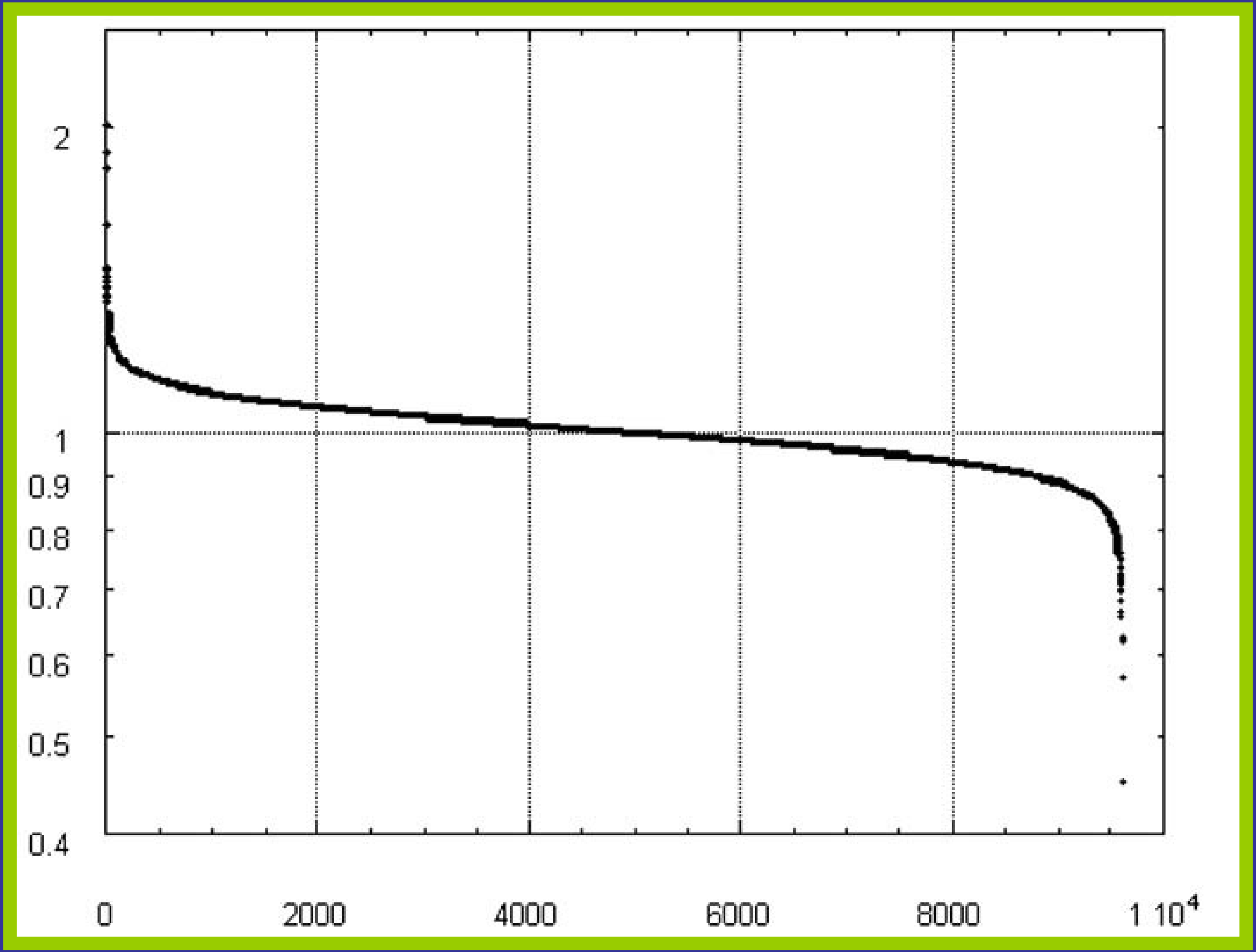


Figure. 5 Microarray expression ratios were plotted against sequentially sorted number to show the distribution of microarray dataset. Data from Figure 4 were transformed to ratio of scopolamine-treated group versus control for each gene.

scopolamine 對大鼠海馬迴基因表現結果

- Figure. 4
  - selected the top 1% and bottom 1% as threshold for overly expressed and down-regulated genes
  - ESTs and unknown genes were discarded
- Figure. 5
  - Over 95% of the clones exhibited a signal intensity ratio from 0.66 to 1.3
  - only 1% of the clones had a ratio less than 0.5 or greater than 1.5
- 經 scopolamine 誘發的 microarray 結果得知，在 9600 個基因中，得到 48 個基因

	Gene name		Gene name
1	Presenilin 2 (Alzheimer disease 4)	25	Secretory carrier membrane protein 2
2	Amyloid precursor-like protein 2	26	Deiodinase, iodothyronine, type II
3	Amyloid beta (A4) precursor protein-binding	27	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
4	Glutamine synthetase	28	ATP-binding cassette, sub-family G, member 1
5	nositol 1,4,5-triphosphate receptor	29	Protein kinase inhibitor, alpha
6	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type substrate 1	30	Phosphate cytidylyltransferase 2, ethanolamine
7	Eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 1	31	Calpain large subunit
8	Epidermal growth factor receptor	32	Prostaglandin E synthase
9	Microtubule-associated protein tau	33	Ferredoxin 1
10	Protein kinase, interferon-inducible double-stranded RNA	34	Cadherin 2, type 1, N-cadherin (neuronal)
11	Arginase type II	35	Aquaporin 5
12	cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factorI	36	Immunoglobulin (CD79A) binding protein 1
13	Calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha1D subunit	37	L1-like cell adhension molecule
14	Cytochrome c oxidase subunit Vb	38	Prolyl endopeptidase
15	Endothelial differentiation sphingolipid G-protein-coupled receptor	39	Asialoglycoprotein receptor 1(hepatic lectin)
16	Ras-related GTP-binding protein ragA	40	Baculoviral IAP repeat-containing 5
17	MAP-kinase activating death domain	41	Selenoprotein P, plasma, 1
18	Programmed cell death 4	42	Phosphoglycerate mutase 1
19	Testis-specific heat shock protein-related gene hst70	43	Aquaporin 9
20	Coagulation factor C homolog (Limulus polyphemus)	44	Neuromedin B receptor
21	Phosphoglycerate mutase 1	45	Alpha-actinin 1
22	Burkitt lymphoma receptor 1	46	Interferon regulatory factor 1
23	Glypican 3	47	Epithelial membrane protein 3
24	Coronin, actin binding protein 1B	48	Phosphate cytidylyltransferase 2, ethanolamin

Validation of microarray datasets by semi-quantitative RT-PCR

- 為了確認基因晶片所得的結果是否無誤，我們以 RT-PCR 的技術來加以證明
- 實驗中以 ribosomal protein L21 和 L18 來作標準對照
- 最後得到 28 個正確無誤的基因

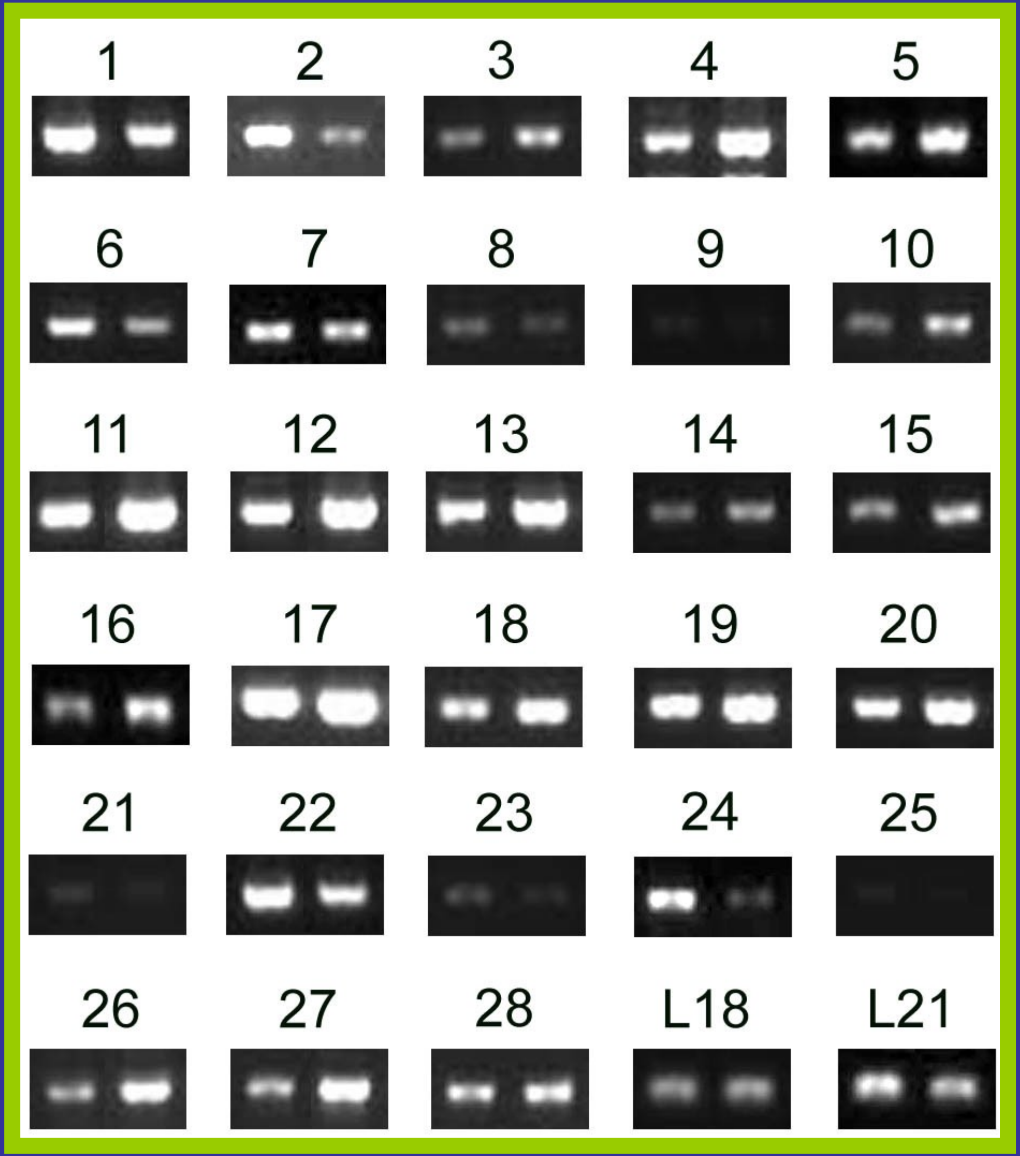


Figure. 6 In each gel slice, left lane is RT-PCR product from scopolamine-treated rat hippocampus, while right lane represents control rat. RT-PCR of ribosomal proteins L21 and L18 were performed as internal controls.

	Gene Name
	Alzheimer's disease
1	microtubule-associated protein tau (↓)
2	presenilin 2 (Alzheimer disease 4) (↓)
3	ATP-binding cassette, sub-family G, member 1 (Abcg1) (↑)
4	amyloid precursor-like protein 2 (↑)
5	amyloid beta (A4) precursor protein-binding, family A, member 1 (X11) (↑)
	Muscarinic receptor
6	protein kinase, interferon-inducible double-stranded RNA dependent (↓)
7	arginase type II (↓)
8	**cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor I (cAMP-GEFI)** (↓)
9	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1 (↓)
10	**calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha1D subunit** (↑)
11	cytochrome c oxidase subunit Vb (↑)
12	endothelial differentiation sphingolipid G-protein-coupled receptor 1 (↑)
13	**ras-related GTP-binding protein ragA** (↑)
14	**MAP-kinase activating death domain** (↑)
15	programmed cell death 4 (↑)
16	testis-specific heat shock protein-related gene hst70 (↑)
17	glutamine synthetase (↑)
18	**inositol 1,4,5-triphosphate receptor** (↑)
19	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type substrate 1 (↑)
20	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 1 (↑)
	Other
21	coagulation factor C homolog (Limulus polyphemus) (↓)
22	phosphoglycerate mutase 1 (↓)
23	Burkitt lymphoma receptor 1 (↓)
24	glypican 3 (↓)
25	epidermal growth factor receptor (↓)
26	coronin, actin binding protein 1B (↑)
27	secretory carrier membrane protein 2 (↑)
28	deiodinase, iodothyronine, type II (↑)

小結 -2

本研究首次發現經由 scopolamine 誘發大鼠海馬迴基因表現差異的有

- *Alzheimer's disease*
- *Muscarinic receptor signal transduction*
- *Other*

(Hsieh MT, Lin LW et al, *Life Sci*, 2003)

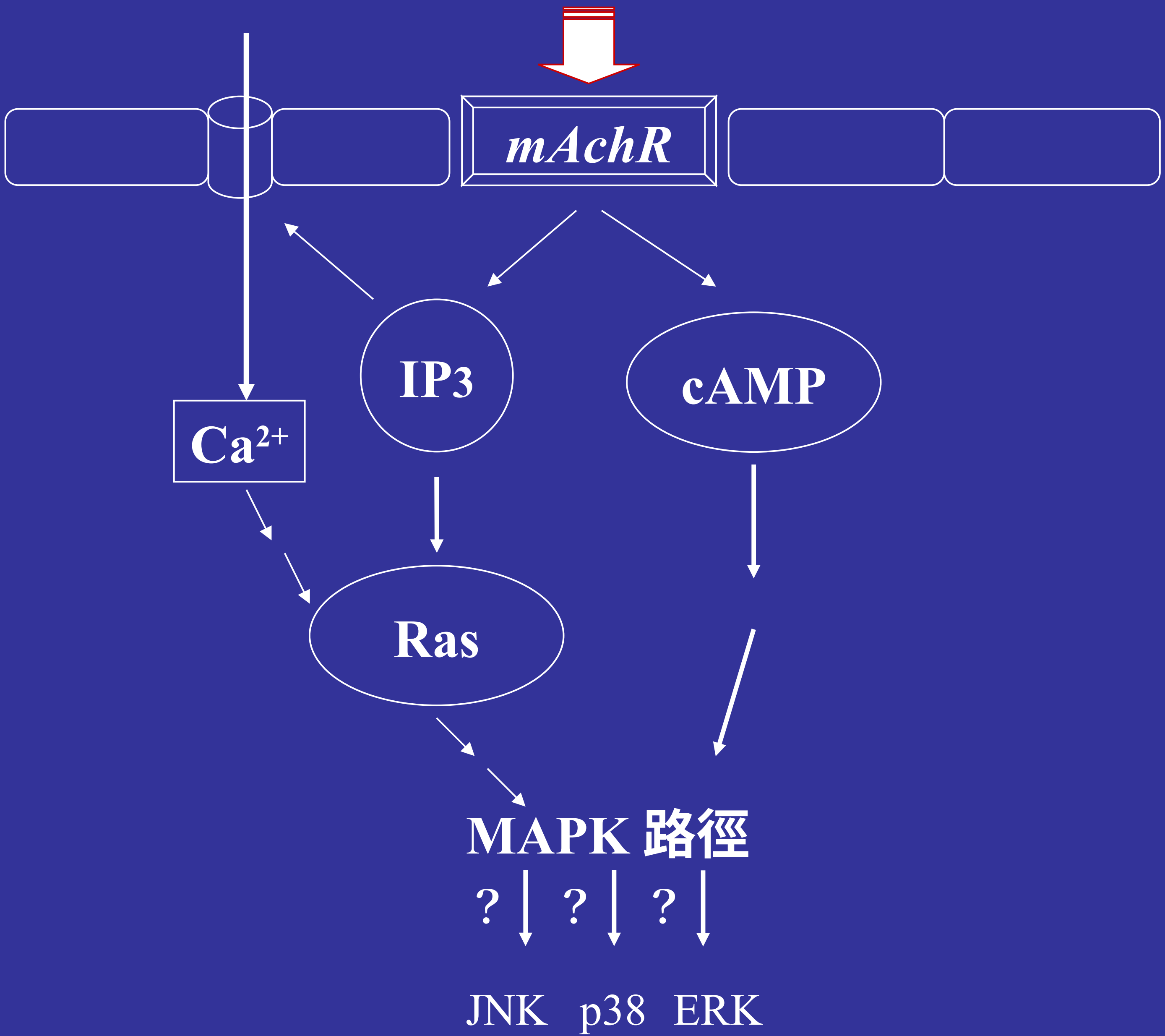
Alzheimer's disease

- Amyloid-beta protein
- Presenilin 2
- Microtubule-associated protein tau
- Amyloid beta precursor protein-binding
- ABC transporter

 此與 *Alzheimer's disease* 表現的基因相同

- 由本研究得知 scopolamine 誘發大鼠海馬迴與 Muscarinic receptor signal transduction 相關的基因有
  - IP3 receptor
  - Ca^{2+} channel
  - cAMP
  - Ras family
  - MAP kinase

經由 scopolamine 誘發之分子訊息傳遞路徑



學習記憶之分子機制模型研究

- 補骨脂素改善 scopolamine 誘發水迷宮學習操作與海馬迴 MAPK 蛋白活性的關係

MAPK family

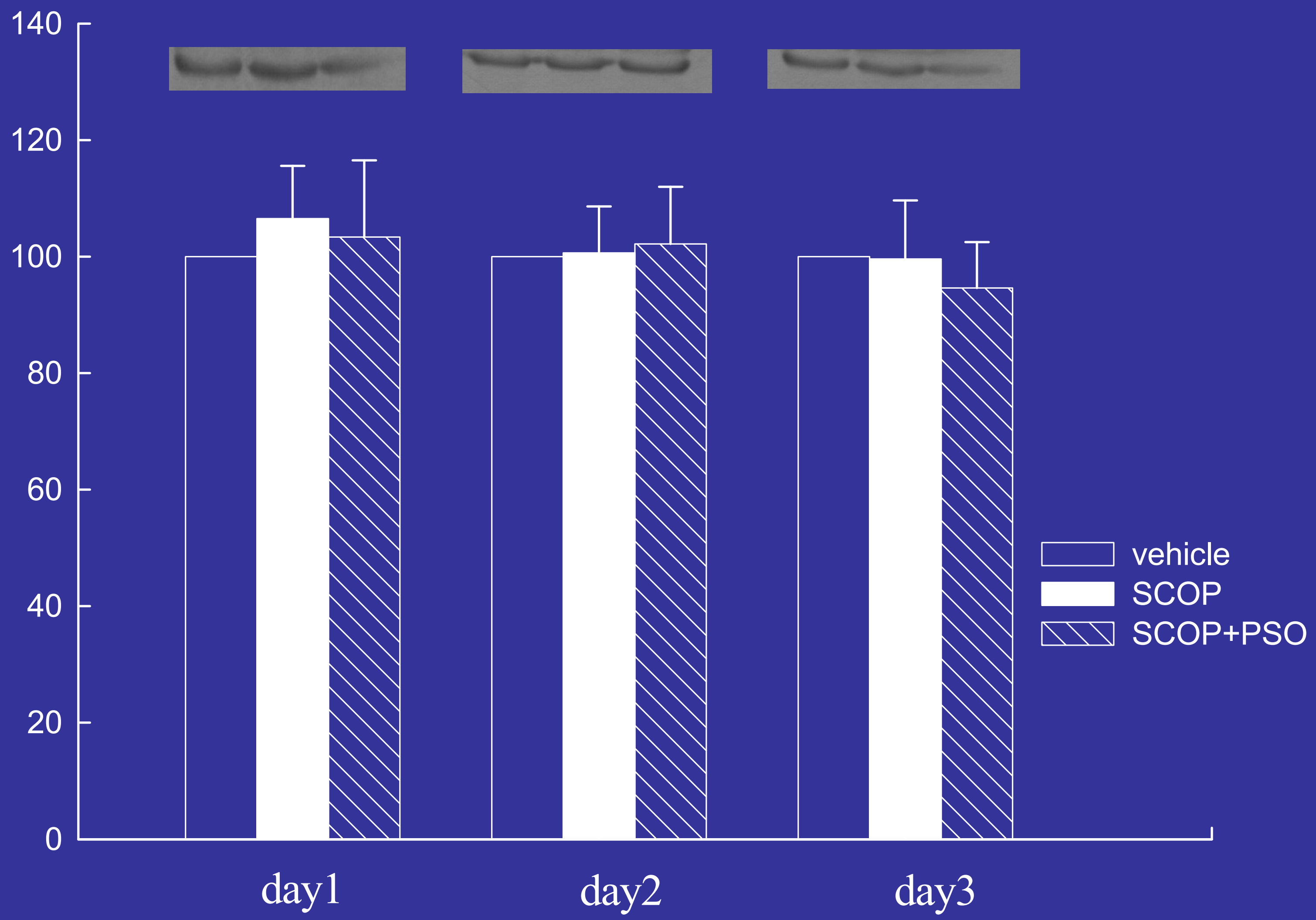
1. JNK pathway
   - 在大鼠海馬迴中給予 JNK 的抑制劑，會阻斷記憶的形成 (Berman, J Neurosci, 1998)

2. p38 kinase
   - 在動物學習反應試驗中， p38 會活化並直接或間接轉錄而形成記憶 (Zhen, J Neurosci, 2001)

3. ERK
   - 活化 ERK 訊息傳遞路徑可以促使記憶形成 (Gutkind, J Biol Chem, 1998)

補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙與海馬迴　JNK 蛋白質活性之關係

海馬迴 JNK 蛋白質活性

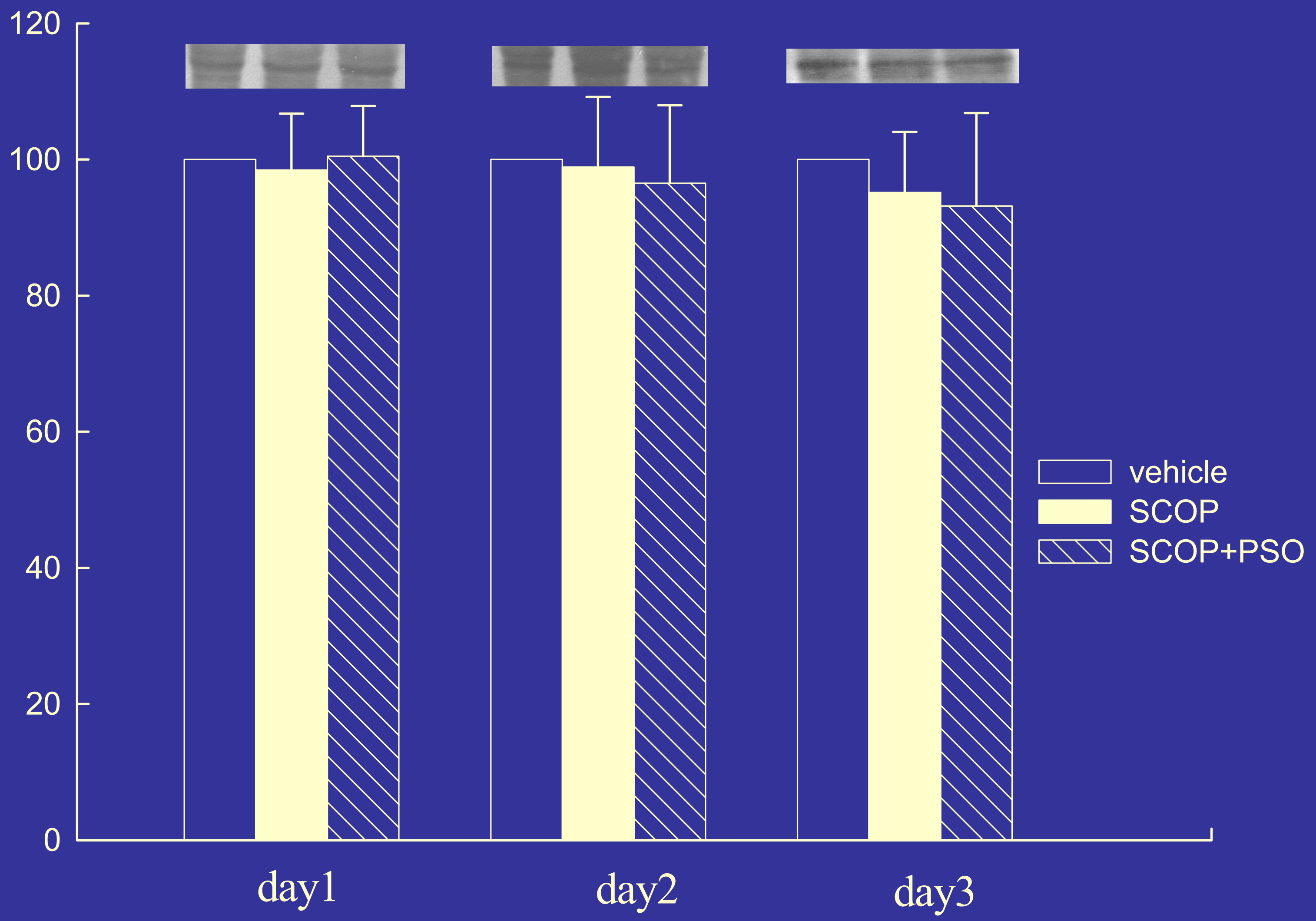


小結 -3

- 在水迷宮學習操作中大鼠海馬迴 JNK 蛋白表現並不受到 scopolamine 的影響，且投予補骨脂素亦無法活化 JNK 蛋白
- 顯示補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習障礙與海馬迴 <u>JNK 蛋白活性無關</u>

補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙與海馬迴　p38 蛋白質活性之關係

海馬迴 p38 蛋白質活性

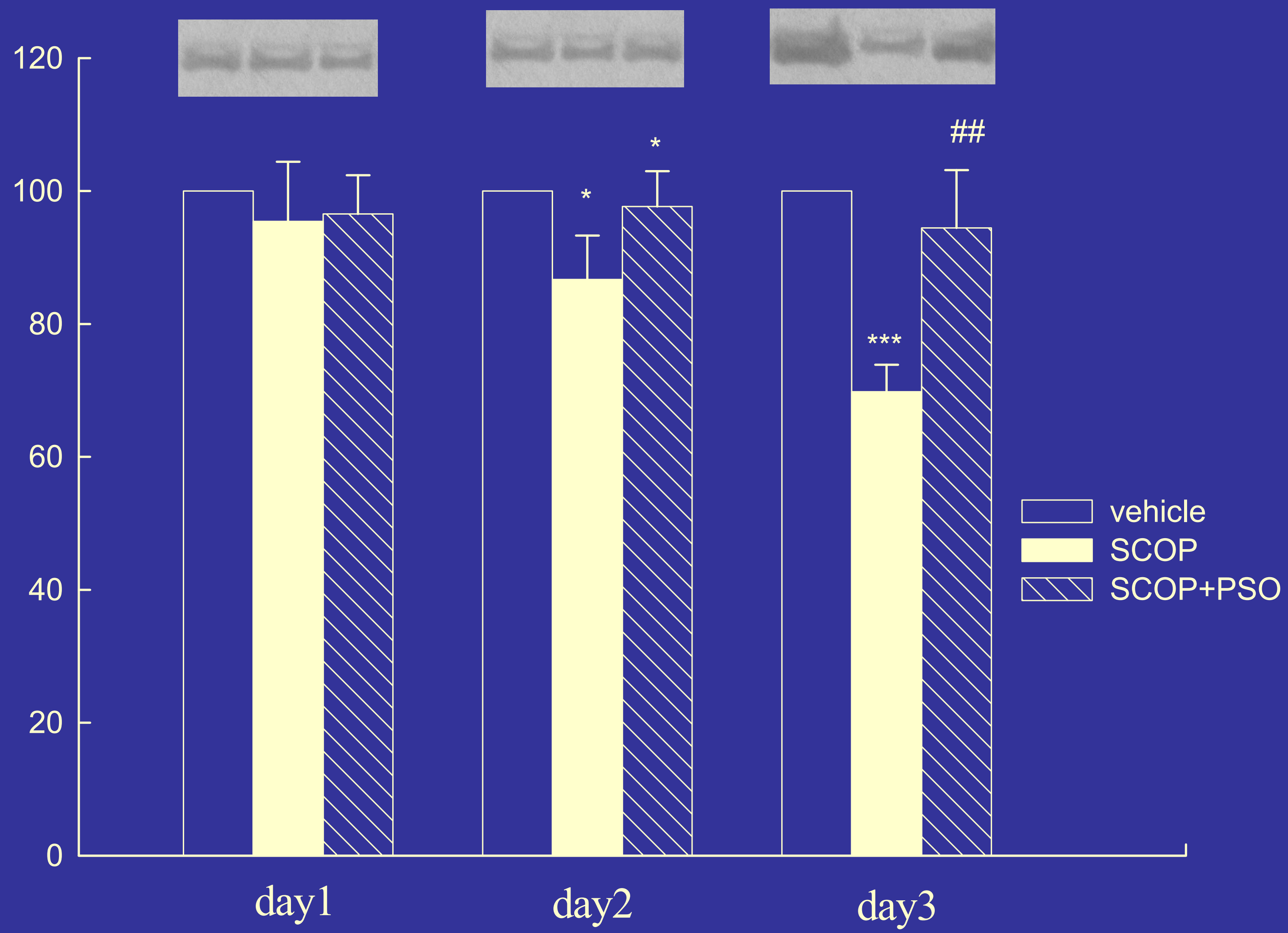


小結 -4

- 在水迷宮學習操作中大鼠海馬迴 p38 蛋白表現並不受到 scopolamine 的影響，且投予補骨脂素亦無法活化 p38 蛋白
- 顯示補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習障礙與海馬迴 p38 蛋白活性無關

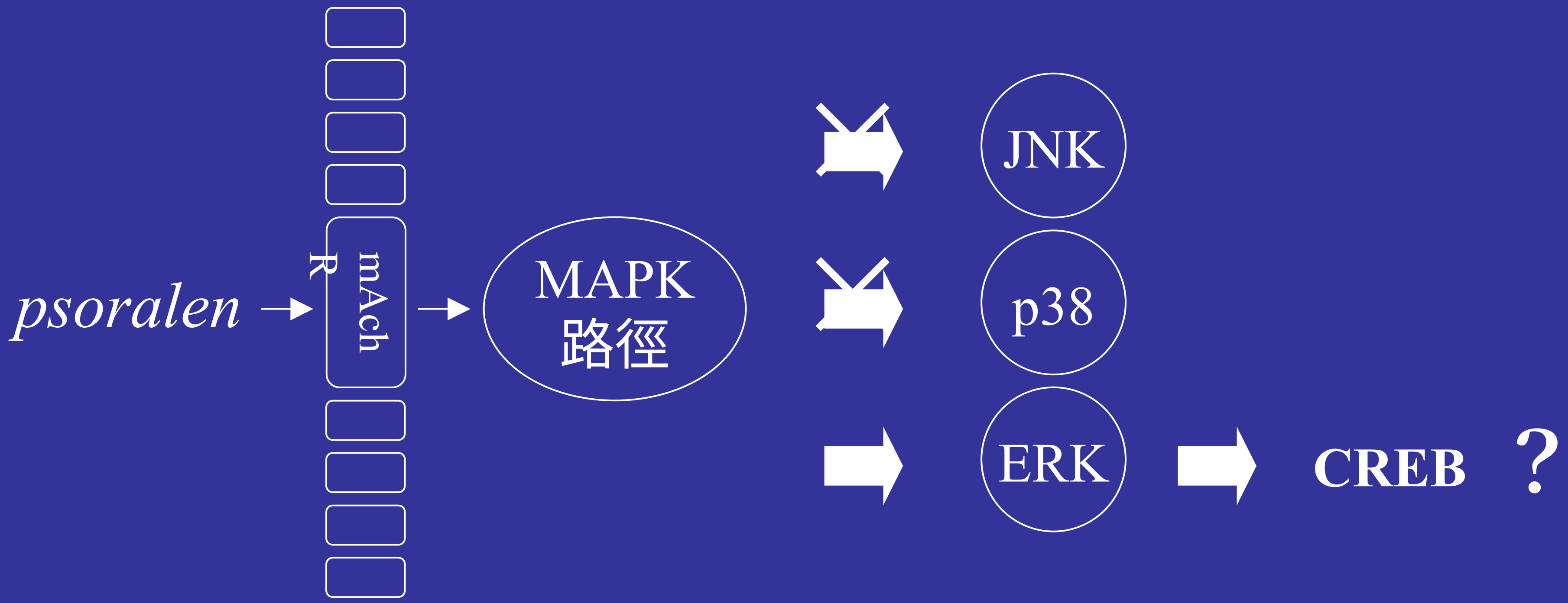
補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙與海馬迴　ERK 蛋白質活性之關係

海馬迴 ERK 蛋白質活性



小結 -5

- 在水迷宮學習操作中大鼠海馬迴 ERK 蛋白活性在給予 scopolamine 後明顯下降，且投予補骨脂素能活化 ERK 蛋白
- 顯示補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙與海馬迴 ERK 蛋白活性相關


psoralen
mAch
R
MAPK
路徑
JNK
p38
ERK
CREB
?

細胞質內 ERK 與細胞核內 CREB 之分子機制

- MAPK/ERK 路徑
  - 在學習記憶的神經可塑性上是一個重要因子

    (An important contributor to synaptic plasticity that underlies learning and memory)
  - 在記憶的形成過程 ERK 會被 MAPK/ERK kinase 活化，再經由 CREB 而產生記憶

    (ERK activation by the MAPK/ERK kinase leading to cyclic-AMP response element binding protein (CREB) is implicated in the formation of memory)

(Zhang et al, Neuroscience, 2003)

細胞核內 CREB 與學習記憶之分子機制

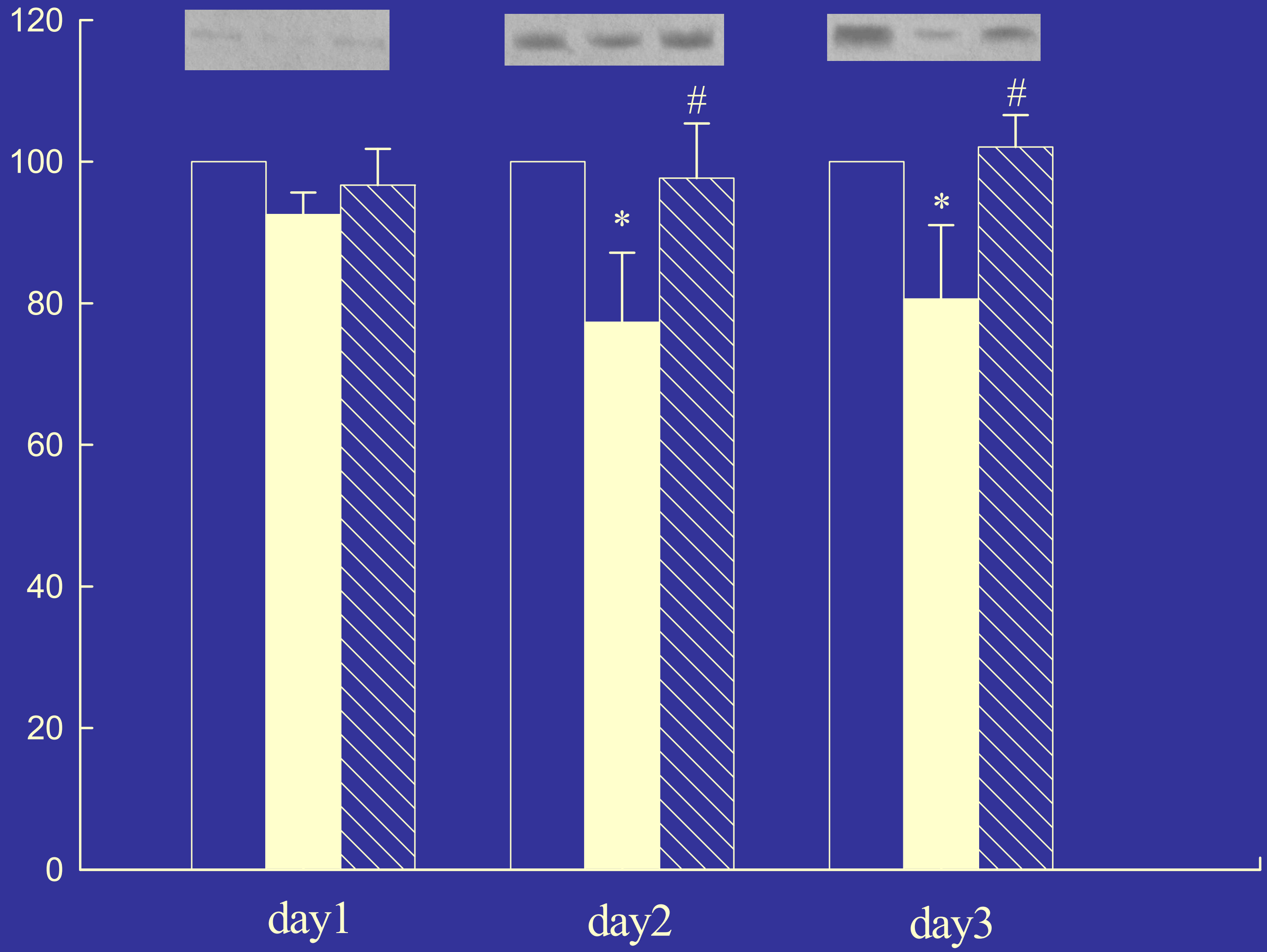
- CREB
  - 在體內負責調節許多基因，包括細胞成長、分化，與轉譯因子連結時而進行轉譯過程
  - 位於細胞核內是一種轉錄因子，能與 DNA 相互作用，控制蛋白的表達，研究指出記憶形成與 CREB 的活化具有密切的關係

(Bourtchuladze et al, cell, 1994; Frank et al, cell, 1994)

- 故本研究探討 CREB 活性在補骨脂素改善 SCOP 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙扮演的角色

補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙與海馬迴　CREB 蛋白質表現之關係

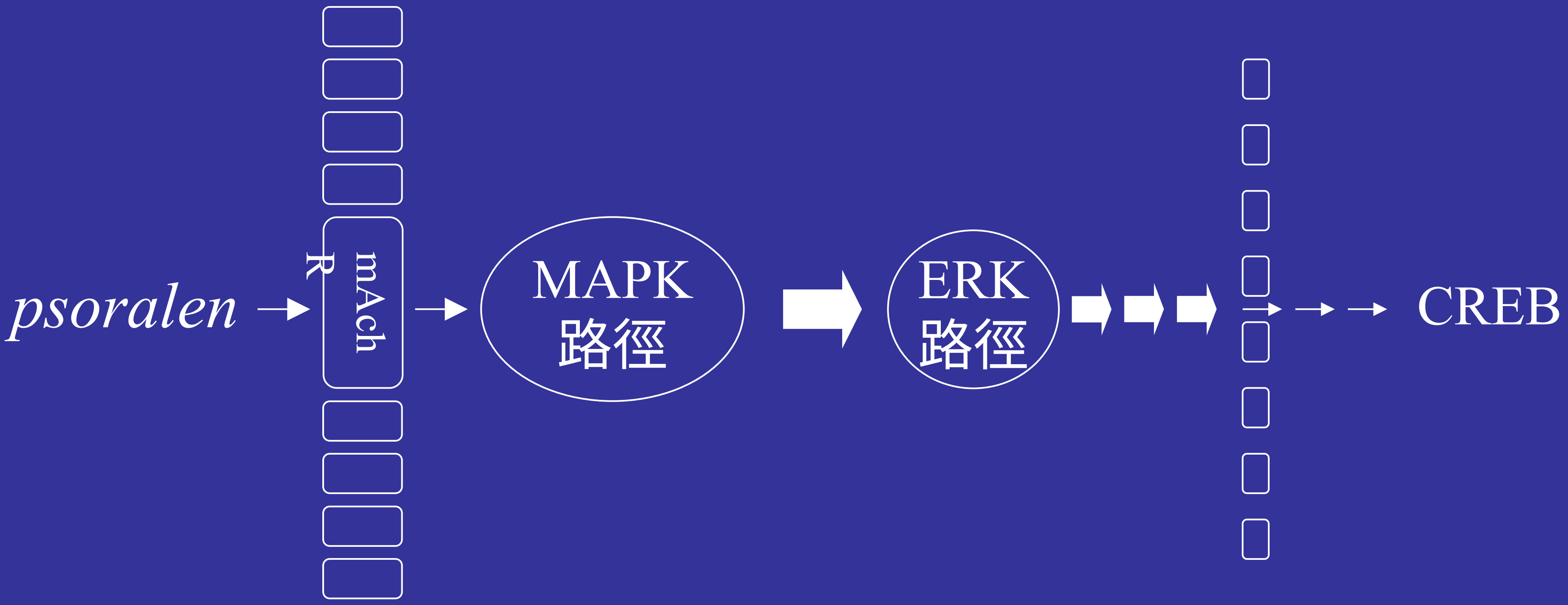
海馬迴 CREB 蛋白質活性



小結 -6

- 在水迷宮學習操作中大鼠海馬迴 CREB 蛋白活性，在給予 scopolamine 後明顯下降，且投予補骨脂素能活化 CREB 蛋白
- 顯示補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙與海馬迴 CREB 蛋白活性相關

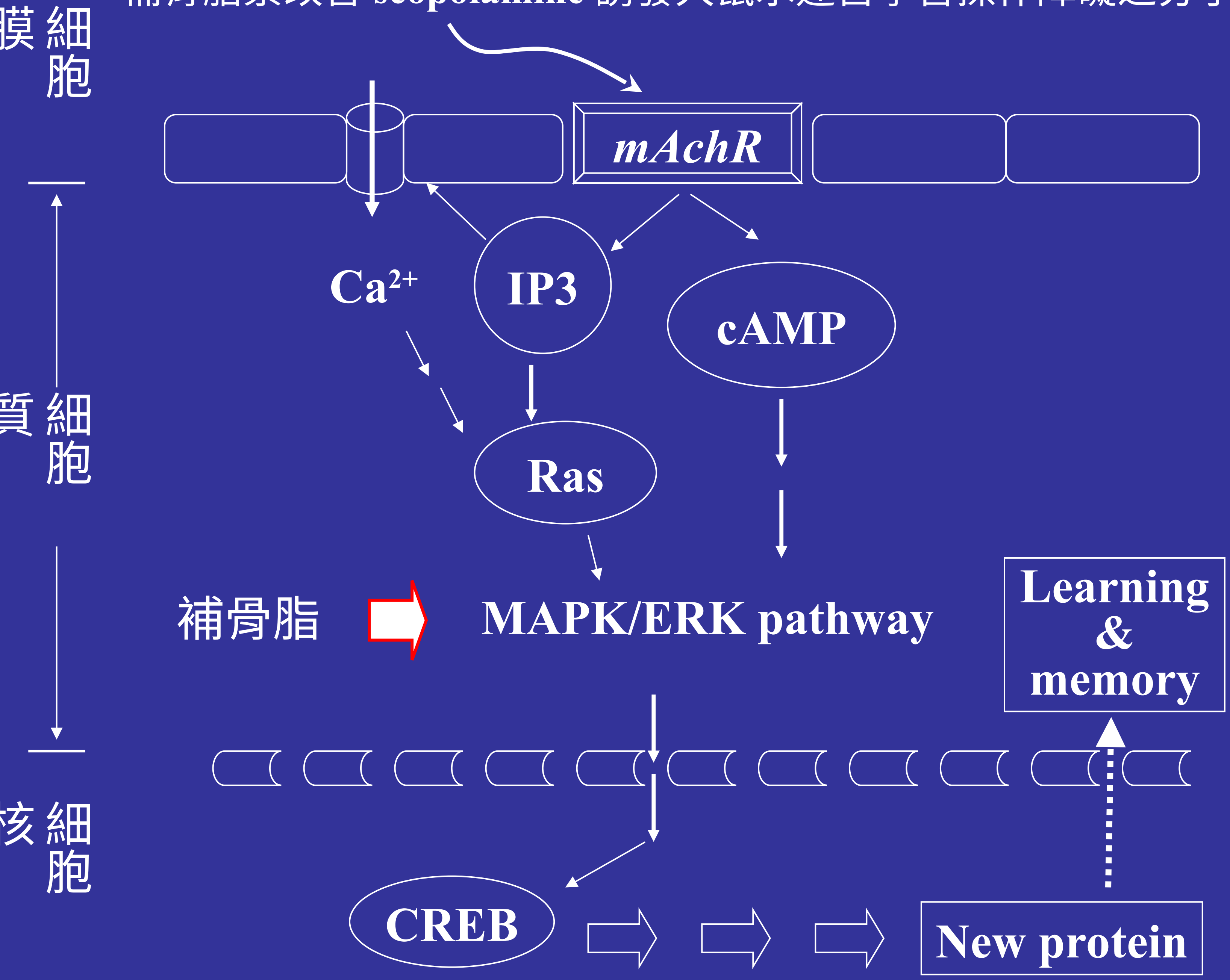
補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙之分子機制



總結

- 本研究發現經由 scopolamine 誘發大鼠海馬迴基因表現涉及 Muscarinic receptor 之訊息傳遞為
  - IP3 receptor
  - Ca^{2+} channel
  - cAMP
  - Ras family
  - MAP kinase
- 補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙之分子細胞層次為
  - 經由海馬迴細胞質 MAPK 至 ERK 傳遞路徑
  - 活化細胞核內轉錄因子 CREB
  - Learning & memory

補骨脂素改善 scopolamine 誘發大鼠水迷宮學習操作障礙之分子細胞層次為



痴呆症的檢查法

- 身體老化程度的檢查法
- 日野原重明博士法
- 長谷氏痴呆檢查法
- 歌德 - 福爾魯布氏測試法
- 簡易智能狀態測驗 (MMSE)

壹. 身體老化程度的檢查法

- 誰都不願意承認自己已經老了，但矛盾的是，有時如何又會不禁自問自己是否老了？
- 目前沒有以一個關於老化的標準定義
- 通成以外表上變化，如白髮、禿頭、牙落、視力......來判定老化。但事實上，卻存再有相當個人的差異

貳. 日野原重明博士法

- 單腳閉眼站立法
- 單腳張眼站立，可以維持 10 秒以上
- 單腳閉眼站立，可以站立 3 秒以下

貳．日野原重明博士法

- 測試方法：

  先閉起眼睛，單腳站立，紀錄維持不動的秒數
- 40-50 歲： 10 秒以上
- 65-59 歲： 5 秒以下
- 75-79 歲： 3 秒以下
- 本法可以測試維持身體各部位動作的各種反射，及深度感覺等綜合機能的老化程度

參. 長谷氏痴呆檢查法

- 認識事物能力 2 項
- 學習能力 4 項
- 知識能力 2 項
- 計算能力 1 項
- 記憶力 2 項

參．長谷氏痴呆檢查法

- 問題 1 ：今天是幾月幾日？正解 3 分。不過若有 1~2 天的誤差仍可算是合格的。若答不出來則是 0 分。
- 問題 2 ：這裡是什麼地方？正解 2.5 分。其餘答案 0 分。
- 問題 3 ：妳今年幾歲？正解 2 分。其他答案 0 分。若有 3~4 歲的誤差仍可算是合格的。

參. 長谷氏痴呆檢查法

- 問題 4 ：某件事是在何時發生的？正解 2.5 分。其他答案 0 分。本題中的「某件事」可以列舉被質問人最近所發生過的各種特別事項。被質問人最近曾發生哪些特別的事項，事先我們可由他的親朋好友處得知。
- 問題 5 ：：你是哪裡人？正解 2 分。其他答案 0 分。

參．長谷氏痴呆檢查法

- 問題 6 ：第二次世界大戰是何時發生的？正解 2.5 分。其他答案 0 分。但 3~4 年的誤差則仍屬合格。
- 問題 7 ：一年共有幾天？或一天共有幾小時？正解 2.5 分。其餘答案 0 分。
- 問題 8 ：目前的總統是哪一位？正解 3 分。其他答案 0 分。
- 問題 9 ： 100-7= ？ 93-7= ？兩題皆對 4 分。只對第一題 2 分。其餘 0 分

參．長谷氏痴呆檢查法

- 問題 10 ： 6-8-2 ； 3-5-2-9 答案的相反數是多少？二題皆對 4 分。只對一題 2 分。其餘 0 分
- 問題 11 ：將手邊的 5 樣東西一樣樣地提示後，要被質問者分別說出這些東西的名稱。不論他是否照原提示順序說出都算合格。正解分別給予 0 、 0.5 、 1.5 、 2.5 及 3.5 分。

參. 長谷氏痴呆檢查法

- 本測試法全部正解則得 32.5 分。若得分在 20 分以下則疑似痴呆的傾向。但若得分只有 10 分以下，則我們可確定他患了癡呆症。

肆．哥德—福爾魯布氏測試法

- 問題 1 ：這是什麼地方？
- 問題 2 ：這裡的地址是？
- 問題 3 ：今天是幾號？
- 問題 4 ：今年有幾個月？
- 問題 5 ：今年是（公元、民國）多少年？
- 問題 6 ：妳今年幾歲？

肆．哥德—福爾魯布氏測試法

- 問題 7 ：你是幾月出生的？
- 問題 8 ：妳是哪一年出生的？
- 問題 9 ：現在的行政院長是哪一位？
- 問題 10 ：前任的行政院長是哪一位？
- 以上十項問題中，有三項以上錯誤，則其程度一般都被認為是中等。

簡易智能狀態測驗

Mini-Mental Status Examination (MMSE)

Name ：______________________________ Study ID ：____________________________

Date ：西元_______年_______月_______日

Chart No ：___________________________ Hand ness ：________________________

Examination ：____________

錯誤 正確

0	1	(1)	今年是那一年？	總分在 26 分 (含) 以下： mild dementia
0	1	(2)	現在是什麼季節？	總分在 20 分 (含) 以下： moderate dementia
0	1	(3)	今天是幾號？	總分在 13 分 (含) 以下： severe dementia

0 1 (4) 今天是禮拜幾？

0 1 (5) 現在是那一月份？

0 1 (6) 我們現在是在那一個縣、市？

0 1 (7) 這棟樓房 / 建築是做什麼用的？用途是什麼？

0 1 (8) 這間醫院 (診所) 的名稱？

◆ 請重複下列三個名稱

0 1 (11) 樹木『牡丹』

0 1 (12) 剪刀『汽車』

0 1 (13) 火車『石頭』

(14) 請從 100 開始連續減 7

93___ ； (15) 86___ ； (16) 79___ ； (17) 72___ ； (18) 65___

◆ 請背出先前我們唸過的三個物品名稱

0 1 (19) 樹木（三分鐘以後）

0 1 (20) 剪刀

0 1 (21) 火車

0 1 (22) （拿出手錶）這是什麼？

0 1 (23) （拿出鉛筆）這是什麼？

0 1 (24) “知足天地寬『心安菜根香』”（只能清晰的唸一次）

0	1	(25)	“請閉上眼睛”
0	1	(26)	請用左手拿這張紙
0	1	(27)	把它折成對半
0	1	(28)	然後置於大腿上面
0	1	(29)	請在紙上寫一句語意完整的句子（含主詞動詞且語意完整的句子）
0	1	(30)	這裡有一個圖形　請在旁邊畫出一個相同的圖形

總　　分 □□

台灣神經學學會行為神經學組共識版 (Aug,1999)

預防痴呆的各種常識

預防痴呆的第一種方法

壹. 癡呆症之預防首在於防止腦的動脈硬化

1. 癡呆症是絕對可以預防的
2. 由於腦的動脈硬化，而造成腦梗塞，更是造成腦血管性癡呆症的最主要原因
3. 因此想防止痴呆，首先就必須防止腦動脈硬化

預防痴呆的第一種方法

貳. 動脈硬化與高血壓的關係與高血壓的關係

1. 血液中的高脂肪加上高血壓就會急速地使動脈硬化
2. 動脈硬化的最大原因是高脂血症
3. 高膽固醇血正是造成缺血性心臟疾病之主要原因

預防痴呆的第二種方法

壹. 別常食用高卡路里的食物

1. 痴呆與高卡路里食物有非常深的關係
2. 因食用高熱量食物，使人體出現多餘的脂肪
3. 多餘的能量會肥胖→動脈硬化→心臟負荷增加→高血壓（糖尿病）
4. 高熱量食物→肥胖→運動不足→運動困難→腦循環不良

預防痴呆的第二種方法

貳. 避免食用動物性脂肪

1. 肥胖→高脂血症→糖尿病→痴呆
2. 不要給正在發育的成長的小孩，吃大量的食物
3. 減少攝取肉類的動物性脂肪

含膽固醇較高食物中膽固醇含量指數（每 100 克）

雞蛋（蛋黃）	404.4
雞蛋（全部）	130.7
牛油	313.1
雞內臟	146.3
豬油	141.1
巧克力	103.2
鰻魚	76.7

預防癡呆症的第二種方法

參. 多食用植物性脂肪

1. 植物油有防止動脈硬化亦有不使痴呆程度繼續惡化的功效
2. 葵花油、胡麻油可預防動脈硬化防癡呆症
3. 花生油含過量的飽和脂肪酸應避免食用

預防癡呆症的第二種方法

肆. 飲食中盡量少用鹽

1. 高血壓的人必須避免攝取高鹽食物（每天五克以下）
2. 食鹽成分中的鈉➔在細胞中聚集，鈉濃度增加

→ 使細胞中的鈉與鈣的濃度出現差距

→ 會使細胞內平滑肌的鈣流進來

→ 血管平滑肌一旦收縮

→ 血管阻力增加（交感神經機能亢進時）

→ 血壓上升

預防癡呆症的第三種方法

壹. 運動可使新陳代謝加速：

1. 防止老化的過程中，運動和飲食同樣重要
2. 若從年輕就進行某些運動的人，年紀大了，仍可繼續進行這些運動
3. 若中老年才要開始運動，必須要檢查是否身體適合運動項目

4. 運動對防止老年痴呆有非常大的效力，但要注意：骨折、心臟病發作等意外事件

5. 運動可使腳力強健→防治肌肉萎縮→防止腿部骨骼的老化

6. 運動可使腦運動中樞和知覺中樞活絡起來。

7. 運動可以延遲腦的老化

預防癡呆症的第三種方法

貳. 每天以一定的速度步行 30 分鐘，就有驚人的效果

參. 上樓梯時每一步都一鼓作氣地連登兩級

肆. 蹲下去，左右手向兩邊平伸，在一股作氣地站起來

伍. 將頭部前後左右搖晃運動法

預防痴呆的第四種方法

壹. 每天保持年輕的心境

貳. 從有氣無力的人生觀轉變成積極的人生觀

參. 工作應該盡快並確實的完成

肆. 任何事情不能太依賴別人

避免痴呆的頭腦使用法

壹. 對任何事都要保持廣泛的關心，使頭腦不斷地接受各種刺激，增加學習能立及記憶力

貳. 找一個屬於自己的興趣：下棋、園藝、作曲……買一點股票，每天關心閱讀報紙股票行情

參. 盡量閱讀報紙與書

肆. 每天寫一篇文章

防治痴呆與注意日常生活嗜好品

壹．必須注意香菸等嗜好品

1. 香菸對慢性支氣管炎、咽喉癌、胃癌、肝癌有直接的影響
2. 香菸會引起腦栓塞
3. 香菸是缺血性心臟疾病的危險因子之一
4. 香菸會使 HDL （高密度膽固醇）減少
5. 香菸會使人提早痴呆

防治痴呆與注意日常生活嗜好品

貳．必須注意酗酒也有害，導致痴呆

1. 適量喝酒可以預防狹心症及心肌梗塞，每天啤酒一瓶，威士忌兩杯（酒精 25 公克）
2. 酗酒→酒精中毒→幻覺→各種障礙→痴呆
3. 酒是穿腸毒藥，也是長命良藥

減緩阿茲海默症認知退化藥物「Aduhelm」

《JAMA》子刊：百健阿茲海默藥Aduhelm 40%患者出現腦水腫/出血副作用

百健藥廠在 2016 年的前期臨床試驗發現 Aduhelm 能結合且清除 β- 類澱粉蛋白（amyloid beta, Aβ），可能強化腦內微膠質細胞的功能、避免神經發炎，並改善認知功能。

給藥途徑：靜脈注射

Lecanemab

- 是一種抗 β 澱粉樣蛋白原纖維的抗體 (Anti-amyloid beta protofibril antibody)
- 治療阿茲海默症引起的輕度認知障礙

衛采、百健第二款阿茲海默症新藥臨床3期數據出爐！ 減緩27%病程進展、安全性優於Aduhelm

結語

壹.　老年痴呆發生於年紀較大一點的人，有一些情緒化的舉動，如小孩一樣。

◎　忘記所說的話

◎　搞不清楚現在是白天或晚上

◎　忘記所放的東西

◎　搞不清楚地點，如出去散步就回不來

貳.　記憶力會慢慢減退，大腦皮質漸漸萎縮

參. 要在神經科和精神科的專科醫生診斷是否有腦瘤、中風、酗酒、維他命 B 群缺乏、磷中毒或其他精神病、加以區別

肆. 如有糖尿病，高血壓應治療，使本身的疾病變好，癡呆症亦會好轉，否則會越來越嚴重

參考書籍

1. 林茂村：防止大腦功能衰退
2. 邱浩彰：失智症的認識與頭腦保健
3. 葉炳強：癡呆症患者的認識與照顧
4. 大友英一：老年痴呆防治法
5. 松家豐：痴呆食療法

報國寺

開口便笑笑古笑今
凡事付之一笑
大肚能容容天容地
於人無所不容

菜根譚　明・洪自誠

- 為天地立心
  為生民立命
  為子孫造福

昔時賢文

自恨枝無葉

莫怨太陽偏

破窯賦‧宋　呂蒙正

蜈蚣百足行不及蛇，

家雞翅大飛不及鳥，

馬有千里之程，非人不能自往

天長地久

天地之所以能長且久者

以其不自生故能長生

老子

不要第一個使用新藥

不要最後一個放棄舊藥